Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

Perinatale Einflüsse auf Aktivatoren und Inhibitoren der Hämostase innerhalb der ersten Lebenswoche unter Verwendung synthetischer Oligopeptide.

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

DOKTORS DER MEDIZIN

der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karl-Heinz Gunzelmann

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Kinderklinik B
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

Perinatale Einflüsse auf Aktivatoren und Inhibitoren der Hämostase innerhalb der ersten Lebenswoche unter Verwendung synthetischer Oligopeptide.

D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des Grades eines
DOKTORS DER MEDIZIN
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Karl-Heinz Gunzelmann

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0042

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. U. Göbel

Korreferent
gez.: Prof. Dr. H. Albrecht

Meinen Eltern

INHALT

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1.	Besonderheiten der Blutgerinnung und Fibrinolyse in der Neugeborenenperiode	1 -
1.1.1.	Gerinnung	1 - 4
1.1.2.	Fibrinolyse	5 - 6
1.2.	Inhibitoren der plasmatischen Blutgerinnung und Fibrinolyse	7 - 10
1.2.1.	Herkömmliche Methoden zur Bestimmung von Antiplasmin, Antithrombin-III und Heparin	11 - 12
1.2.2.	Chromogene Substrate zur Bestimmung von Antiplasmin, Antithrombin III und Heparin	13 - 14
1.3.	Problemstellung	15
2.	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	16
2.1.	Auswahl der Probanden	16
2.2.	Plasmagewinnung	16
2.3.	Gerinnungspysiologische Untersuchungen	17
2.3.1.	Bestimmung der heparinähnlichen Aktivität mit dem chromogenen Substrat S-2222 (Bz - Ile - Glu - Gly - Arg - pNA)	17
2.3.1.1.	Prinzip	17
2.3.1.2.	Reagentien	18
2.3.1.3.	Standard und Versuchsansatz	19
2.3.2.0.	Bestimmung von Antithrombin III mit dem chromogenen Substrat S-2238 (H-D-Phe-Pip-Arg-pNA)	20
2.3.2.1.	Prinzip	20
2.3.2.2.	Reagentien	20 - 21
2.3.2.3.	Standard und Versuchsansatz	21

		Seite
2.3.3.0.	Bestimmung von Antiplasmin mit dem chromogenen Substrat S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-pNA)	22
2.3.3.1.	Prinzip	22
2.3.3.2.	Reagentien	22
2.3.3.3.	Standard und Versuchsansatz	23
2.3.4.0.	Bestimmung von Fibrinogen	23
2.3.4.1.	Reagentien	24
2.3.5.0.	Prinzip der Faktoren II, V, VII, IX, X, XI, XII-Bestimmung	24
2.3.6.0.	Bestimmung von Prothrombin, Akzelerin, Konvertin und Stuart-Prower-Faktor	24
2.3.6.1.	Reagentien	25
2.3.6.2.	Standard und Versuchsansatz	25 - 26
2.3.7.0.	Bestimmung des Christmas-Faktors	26
2.3.7.1.	Reagentien	26
2.3.7.2.	Standard und Versuchsansatz	27 - 28
2.3.8.0.	Bestimmung von Rosenthal-Faktor und Hagemann-Faktor	28
2.3.8.1.	Reagentien	28
2.3.8.2.	Standard und Versuchsansatz	28 - 29
2.3.9.0.	Bestimmung von Antithrombin III mit der Immundiffusionsplatte	29 - 30
2.3.9.1.	Materialien	30
2.3.9.2.	Standard und Versuchsansatz	30
3.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	31
4.	ERGEBNISSE	32
4.1.	Häufigkeitsverteilung der klinischen Daten	32 - 33
4.2.	Einfluß der Entbindung auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	34 - 35

		Seite
4.3.	Einfluß des "Intrauterinen Stresses" auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	36 - 37
4.4.	Einfluß des Schwangerschaftsverlaufs auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	38
4.5.	Einfluß des Geschlechts auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	39
4.6.	Einfluß des Gewichts auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	39
4.7.	Einfluß der pH-Arterienwerte auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	40
4.8.	Der Einfluß der Zeit bei der Blutabnahme auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	40 - 41
4.9.	Der Einfluß des Lebensalters auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren	42
4.10.	Bestimmungen der Mittelwerte, Standardabweichungen der Einzelwerte und Mittelwerte sowie maximalen und minimalen Wert an den sechs Tagen für alle bestimmten Aktivitäten der Aktivatoren und Inhibitoren	43 - 48
4.11.	Beziehungen zwischen der Aktivität der Inhibitoren Antiplasmin, Antithrombin III und den Gerinnungsfaktoren	49
4.12.	Beziehung zwischen dem amidolytisch bestimmten Antithrombin III und dem immunologisch bestimmten Antithrombin III	50
5.	DISKUSSION	51 - 68
6.	ZUSAMMENFASSUNG	69 - 72
7.	LITERATURVERZEICHNIS	73 - 91
8.	TABELLARISCHER ANHANG	92 - 105

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.

1.1. BESONDERHEITEN DER BLUTGERINNUNG UND FIBRINOLYSE IN DER NEUGEBORENENPERIODE!

Im Neugeborenenalter weisen viele Komponenten des hämostatischen Systems physiologischerweise erhebliche Abweichungen von den Normwerten älterer Kinder und Erwachsener auf.

1.1.1. GERINNUNG:

Die Gesamtgerinnungsfunktion ist beim gesunden Neugeborenen intakt. Das Blut gerinnt eher schneller als beim Erwachsenen. Es besteht eine Normo- bzw. Hyperkoagulämie (12, 73, 99). Hinweise darauf erhält man schon bei einer Blutentnahme. Dabei gerinnt Neugeborenenblut oft vorzeitig. Die gute Funktion der Neugeborenengerinnung schlägt sich aber auch in den Bestimmungen der Globaltests nieder, wie Spontangerinnungszeit, Rekalzifizierungszeit und Thrombelastographie zeigen. In Tab. 1 ist eine Analyse des Blutgerinnungssystems im Blut von reifen Neugeborenen mit globalen Tests wiedergegeben. Die ermittelten Reaktionszeiten sind in allen Tests im Neugeborenenblut eher kürzer als im vergleichsweise untersuchten Erwachsenenblut.

TABELLE 1 : Analyse des Blutgerinnungssystems mit globalen Tests. Vergleich von reifen Neugeborenen und Erwachsenen (nach Künzer (103a) und Kabus et al (88)).

	Reife Neugeb. Mittelwert ± Standardabweichung	Erwachsene Mittelwert ± Standardabweichung	Zahl der Probanden
Gerinnungszeit	171" ± 130	200" ± 165	je 25
Rekalzifizierungszeit	92" ± 19	102" ± 23	je 23
Thrombelastographie r-Zeit	10' ± 5	15' ± 3	18/26
k-Zeit	60' ± 3	9' ± 3	18/26

Untersucht man jedoch die einzelnen Gerinnungsfaktoren getrennt, so ergibt sich ein deutlich abweichendes Bild von den Erwachsenenwerten. Im Vergleich mit Erwachsenen ist bei Neugeborenen zumindest in den ersten Lebenstagen ihre Aktivität erniedrigt. Im einzelnen bestehen allerdings für die Gerinnungsfaktoren erhebliche Differenzen, sowohl hinsichtlich des Grades der Aktivitätsminderung als auch deren Dauer. Tabelle 2 gibt einen Oberblick über die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren bei reifen Neugeborenen und dem Zeitpunkt, bei dem die Erwachsenenwerte erreicht werden.

TABELLE 2 : Aktivität der Gerinnungsfaktoren bei reifen Neugeborenen (nach Hathaway, W.E. (73), Sell, E.J. (166), Schettini, F. (160) und Künzer, W. (104)).

Faktoren	Erwachsenenwerte	reife Neugeborene Mittelwert ± Standardabweichung	Angleichung an Erwachsenenwerte
Fibrinogen (mg %)	150 - 400	246 ± 55	bei Geburt
II %	100	45 ± 15	2 - 12 Monate
V %	100	98 ± 40	bei Geburt bis 10 Tage
VII %	100	56 ± 16	2 - 12 Monate
VIII %	100	98 ± 40	bei Geburt
IX %	100	28 ± 8	3 - 8 Monate
X %	100	56 ± 16	2 - 12 Monate
XI %	100	29 ± 10	1 - 2 Monate
XII %	100	25 ± 70	9 - 14 Tage
XIII %	100	100	bei Geburt

Die Aktivitätsverminderung ist auf mehrere Ursachen zurückzuführen. Im Vordergrund dürfte eine Unreife bzw. eine vorübergehende Funktionsstörung der Leber als Hauptproduktionsstätte fast aller plasmatischer Gerinnungsfaktoren stehen (107). Die lange Zeit überbewertete passagere K-Hypovitaminose vermag die

Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X zusätzlich zu beeinträchtigen (2, 3, 107). Von vielen Untersuchern (2, 101, 106, 186) wird ein Abfall der Vitamin-K-abhängigen Faktoren in den ersten Tagen beobachtet. Die Ursache liegt nicht so sehr in einem passageren Vitamin K-Mangel, als in dem Kalorienmangel, der durch die von Czerny und Keller (44) empfohlene 24-stündige Nahrungspause nach der Geburt zustande kommt. Göbel und Mitarbeiter (82) konnten nachweisen, daß ein postnataler Abfall der Gerinnungsfaktoren durch frühzeitigen Fütterungsbeginn nach der Geburt vermieden werden kann. Eine zusätzliche Gabe von Vitamin K postpartal ergab keine signifikante Mittelwertdifferenz zu Neugeborenen ohne Gabe von Vitamin K.

Ein Vitamin K-Mangel beim Feten kann sonst noch als Folge einer mütterlichen Erkrankung (Malabsorption oder die Folgen einer Primidone Therapie) vorkommen.
Als dritte Ursache für die Verminderung der Gerinnungsfaktoren muß eine perinatale Umsatzsteigerung von Blutgerinnungsfaktoren infolge traumatischer wie auch hypoxischer und acidotischer Gefäß- und Gewebeschädigung in Erwägung gezogen werden (70, 86, 103). Die Diskrepanz im Neugeborenenblut zwischen den erniedrigten Einzelfaktoren und den normalen oder gar verkürzten Globalgerinnungstests wird unterschiedlich interpretiert. Vor allem Künzer (95, 96, 97, 98) und Witt (190, 191, 192) führen als mögliche Erklärung ein spezielles "fetales Fibrinogen" an, das sich funktionell vom adulten Fibrinogen unterscheidet. Erste Hinweise auf die Existenz eines fetalen Fibrinogens entstanden durch die Untersuchungen von Burstein et al (1954) (28). Die Autoren fanden, daß Fibrin-Gerinnsel aus dem Blut von menschlichen Neugeborenen gegenüber Fibrin-Gerinnseln aus Erwachsenenblut durch eine erhöhte Transparenz und eine verminderte Kompressibilität ausgezeichnet sind. Von Künzer wurden später zahlreiche Untersuchungen über die Gerinnung beim menschlichen Neugeborenen durchgeführt.

Auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeiten postulierte Künzer (95) das Vorkommen eines "fetalen Fibrinogens". Die Existenz dieser Fibrinogenvariante ist bis heute umstritten. Einige seiner molekularen Eigenschaften konnten analysiert werden (190, 191, 192). Die Bestimmung der Aminosäuresequenz steht allerdings noch aus. Künzer (104) und Witt (191) sehen in der erhöhten Thrombinsensibilität des fetalen Fibrinogens die mögliche Erklärung, daß trotz Verminderung der Gerinnungsfaktoren eine zeitweilige Hyperkoagulabilität auftritt. Burstein (28), Bleyer (18), Hathaway (73), Galanakis and Mosesson (55) führen die Verlängerung der Thrombinzeit im Nabelschnurblut auf das fetale Fibrinogen zurück. Andererseits wird die Verlängerung der Thrombinzeit auf die Gegenwart von Inhibitoren zurückgeführt, die die Umwandlung von Fibrinogen zum Fibrin verhindern. Im einzelnen werden als Inhibitoren eine heparinähnliche Substanz (2, 64, 130, 156, 170), Antithrombin-III bzw. Heparin-Cofaktor-Komplex (97) und Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukte (33, 52, 57, 72) erwähnt. Unter den physiologischen Inhibitoren spielt nach der gegenwärtigen Kenntnis Antithrombin III die wichtigste Rolle, da es neben Thrombin auch den Faktor Xa und die Vorphasenproteasen hemmt, nämlich die aktivierten Faktoren IX, XI und XII (155). Weil die Reptilase-Zeit, die von Heparin oder heparinähnlicher Aktivität nicht beeinflußt wird, auch in der Perinatal-Periode verlängert ist, können heparinähnliche Substanzen keine große Rolle bei der Verlängerung der Neugeborenen-Thrombin-Zeit spielen (170).

1.1.2. FIBRINOLYSE:

Das fibrinolytische System weist bei Neugeborenen bemerkenswerte Parallelen zum Gerinnungsverhalten auf. Es gewährleistet hohe proteolytische Aktivitäten trotz stark reduzierter Plasmaspiegel an fibrinolytischen Vorstufen. Die gesteigerte Fibrinolyse läßt sich dadurch nachweisen, daß man Blut im Reagenzglas über 24 Stunden stehen läßt. Nabelvenenblutproben lysieren dann im Gegensatz zu Erwachsenenblut in einem beträchtlichen Teil der Fälle (173). Exakte Bestimmungsmethoden der Fibrinolyse, wie die Messung der Euglobulin-Lysezeit und die Fibrinplatten-Tests bestätigen dieses Ergebnis (48, 104).

Die zunächst deutlich erhöhte Aktivität der Fibrinolyse bildet sich innerhalb der ersten 4 Lebensstunden bis auf Erwachsenenniveau zurück (48). Der Plasminogenspiegel bewegt sich im Gegensatz zur fibrinolytischen Gesamtaktivität bei Neugeborenen auf einem niedrigen Niveau. Er macht nur etwa 50 % des Erwachsenenwertes aus, und zwar über die gesamte Neugeborenenperiode hinweg (48). Ursache der gesteigerten Wirksamkeit des fibrinolytischen Systems während der ersten Lebensstunden von reifen Neugeborenen ist eine hohe, dann aber innerhalb von 4 - 8 Lebensstunden rasch abfallende Plasminogen-Aktivator-Aktivität. Voraussetzung für die fibrinolytische Aktivität im Neugeborenenblut ist allerdings ein Glaskontakt. Man findet keine oder nur Spuren von Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte, wenn das Blut mit Epsilon-Aminocapronsäure abgenommen wurde. Daraus kann man folgern, daß der Aktivator nur in vitro, normalerweise nicht in vivo wirksam wird. Unter pathologischen Bedingungen z.B. Asphyxie könnte dies natürlich anders sein (50).

Die Inhibitoren der Fibrinolyse finden sich im Blut von reifen Neugeborenen in eher größerer Menge als im Erwachsenenblut. Das gilt insbesondere für das $Alpha_2$-Makroglobulin und den Hemmkörper des urokinaseaktivierten Plasminogens. Die Werte für das progressiv

wirkende Antiplasmin liegen etwa im Normbereich (48). Aus der Darstellung der Besonderheiten der Blutgerinnung und Fibrinolyse wird deutlich, daß in der ersten Lebenszeit gewisse Engpässe im Blutgerinnungssystem und in der Fibrinolyse vorhanden sind. Sie betreffen insbesondere die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren und die des Plasminogens. Trotzdem ist die volle Leistungsfähigkeit der beiden lebenswichtigen Systeme in der ersten Lebenszeit zumindest bei gesunden, reif geborenen Kindern gewährleistet. Bei unreif Geborenen oder bei speziellen pathologischen Umständen wie mütterlichen Erkrankungen, pränataler Medikamentengabe, geburtstraumatischen Läsionen, Geburtsasphyxie und Neugeborenensepsis ist eine Dekompensationsneigung der beiden Systeme häufig.
Die bei Neugeborenen bekanntlich hohe Blutungsfrequenz von 2 - 3 % einerseits und die vermehrten intravaskulären Verbrauchsprozesse (disseminierte intravasale Koagulation) andererseits wurzeln in diesen Gegebenheiten (104).

1.2. INHIBITOREN DER PLASMATISCHEN BLUTGERINNUNG UND FIBRINOLYSE.

In der Vergangenheit wurden die Gerinnungsfaktoren ausführlicher untersucht als die Inhibitoren der plasmatischen Blutgerinnung und Fibrinolyse. Für das Gleichgewicht der Blutgerinnung und Fibrinolyse spielen Inhibitoren eine wichtige Rolle (16).

Die Bestimmung von Hemmkörpern der plasmatischen Blutgerinnung und Fibrinolyse muß als ebenso wichtig angesehen werden, wie die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren selbst. Da der Verbrauch von hemmenden Faktoren dem Verbrauch von gerinnungsaktiven Faktoren vorausgeht, gibt die Abnahme von Hemmkörpern bereits einen wichtigen diagnostischen Hinweis für den Ablauf einer intravasalen Gerinnung (110). Die ersten Beobachtungen, daß im Blut ein Inhibitor der Gerinnung vorkommt, stammen von Alexander Schmidt aus dem Jahre 1892. 1904 zeigte Morawitz dann, daß Plasma einen Faktor enthält, der in der Lage ist, Thrombin zu inaktivieren. Er nannte diesen hypothetischen Faktor "Antithrombin".

Die spätere Beobachtung weiterer Antithrombin-Aktivitäten im Plasma führte dazu, daß die Existenz von sechs verschiedenen Antithrombinen angenommen wurde, die nach einem Vorschlag von Seegers (163) als Antithrombin I bis VI nummeriert wurden. Die Antithrombine I, IV, V und VI sind im strengen Sinne keine spezifischen Inhibitoren des Thrombins.

Fibrin wurde als Antithrombin I bezeichnet, da es Thrombin absorbiert und dadurch eine Abnahme der Thrombin-Aktivität im Plasma bewirkt (163).

Antithrombin IV wurde ursprünglich als Dissoziationsprodukt der Prothrombinaktivierung beschrieben (163).

Die Eigenständigkeit dieses Antithrombins wurde später von Seegers et al (164, 165) selbst angezweifelt. Inzwischen wurde gezeigt, daß Antithrombin IV mit Antithrombin III identisch ist (125, 168).

Antithrombin V wird nur bei pathologischen Erhöhungen der Immunglobulin-Konzentration im Plasma gefunden (114).
Es wird angenommen, daß es sich um einen Antikörper gegen Thrombin handelt. Als Antithrombin VI wurde von Niewiarowski und Kowalski (135) die Antithrombin-Aktivität der durch Plasmin aus Fibrinogen entstehenden Spaltprodukte bezeichnet. Spezifische Inhibitoren des Thrombins sind die ursprünglich als II und III bezeichneten Antithrombinaktivitäten. Unter Antithrombin III wurde das sogenannte Progressiv-Antithrombin verstanden. Bei der Analyse stellte sich heraus, daß Antithrombin III nur langsam mit Thrombin reagiert. Setzt man dem Plasma aber Heparin zu, dann erhält man ein rasch wirkendes Antithrombin II. Antithrombin II wurde auch als Heparin-Cofaktor bezeichnet. Der Heparin-Cofaktor und das Progressiv-Antithrombin stellten sich später als identische Moleküle heraus und sind das eigentlich spezifische Antithrombin (5, 27, 116, 123, 126, 153).
Lediglich durch Anwendung unterschiedlicher Meßmethoden erscheint es einmal als Heparin-Cofaktor und dann wieder als Progressiv-Antithrombin. Antithrombin III verbindet sich mit Thrombin zu einem inaktiven Komplex. Die Komplexbildung soll dadurch zustandekommen, daß Thrombin eine Peptidbindung im Antithrombinmolekül spaltet und zwischen der dabei freigesetzten Carboxylgruppe des Antithrombins und der aktiven Seringruppe der Protease eine Esterbindung gebildet wird.
Antithrombin III ist außerdem ein wirksamer Inhibitor der anderen serinhaltigen Proteasen, nämlich von Faktor Xa und den aktivierten Vorphasenproteasen F IX, XI und XII (siehe Abbildung von L. Roka und H. Bleyl).

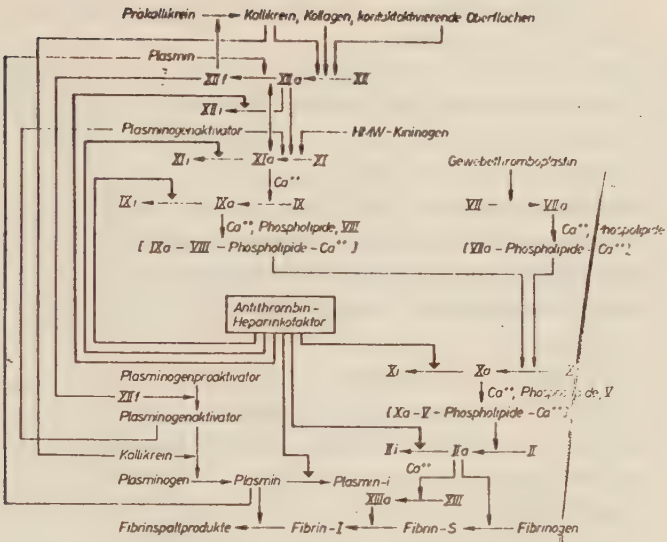

Abb. 1. Gerinnungsschema. Markiert sind die Reaktionen, in die Antithrombin eingreift

Die Steigerung der Wirkung von Antithrombin III in vivo und vitro durch Heparin wird therapeutisch z.B. bei Thromboseneigung und bei der disseminierten intravasalen Gerinnung ausgenutzt.

Parallel zu einer Umsatzsteigerung kommt es zu einer Aktivierung der Fibrinolyse, die zu einer Abnahme der Plasmin-Inhibitoren führt.

Als die wesentlichsten Plasmin-Inhibitoren wurden lange Zeit $Alpha_2$-Makroglobulin und $Alpha_1$-Antitrypsin angesehen. Müllertz (128) und Collen et al (40) fanden dann, daß im Plasma entstehendes Plasmin zum größten Teil an einen bisher nicht bekannten Inhibitor gebunden wird. Der Komplex zwischen

diesem sehr schnell wirkenden Antiplasmin und Plasmin wurde von Collen, Müllertz und Clemmensen (40, 129) isoliert und charakterisiert. Der Inhibitor selbst wurde ebenfalls von verschiedenen Autoren isoliert und eingehend untersucht (40, 127, 129, 189).

Als Antiplasmin bezeichnet man ein Plasma-Protein, das in schneller Reaktion den größten Teil des im Plasma entstehenden Plasmins durch Komplexbildung hemmt. Der Komplex entsteht über eine Bindung von Antiplasmin an die leichte Kette des Plasmin-Moleküls. Es wandert mit der $Alpha_2$-Globulin-Fraktion des Plasma und wird dabei häufig auch als $Alpha_2$-Antiplasmin bezeichnet. Neben Antiplasmin haben auch $Alpha_2$-Makroglobulin und $Alpha_1$-Antitrypsin eine Antiplasmin-Aktivität.

Plasmin kann auch durch Antithrombin III inaktiviert werden (195). Die Bestimmung von Antithrombin III, Heparin und Antiplasmin erscheint im Rahmen der Diagnostik der disseminierten intravasalen Gerinnung und zur Verlaufskontrolle einer Heparinbehandlung von besonderem Interesse.

1.2.1. HERKÖMMLICHE METHODEN ZUR BESTIMMUNG VON ANTIPLASMIN, ANTITHROMBIN III UND HEPARIN.

Die Bestimmung dieser Inhibitoren war in der Vergangenheit mit großen Schwierigkeiten verbunden. Die entwickelten Verfahren sind teilweise sehr aufwendig und mit einer großen Fehlerbreite behaftet. Die verwendeten Methoden zur Bestimmung von Antiplasmin-Aktivität im Plasma oder Serum erfolgt prinzipiell über eine Messung der Restplasminaktivität nach Inkubation der zu analysierenden Probe mit einer vorgegebenen Menge Plasmin. Es gab im wesentlichen folgende Möglichkeiten zur Bestimmung der Plasminaktivität :

1. Bestimmung der Lysezeit eines gereinigten Fibringerinnsels.
2. Bestimmung der aus Casein freigesetzten säurelöslichen Peptide.
3. Messung der Spaltung von Aminosäurestern, z.B. TAMe (Tosyl-Arginin-Methylester).

Für die Bestimmung von Antithrombin III standen bisher zwei Methoden zur Verfügung, einmal die immunologischen zum anderen die gerinnungsphysiologischen Methoden.
Bei der immunologischen Methode lassen sich Antithrombinmoleküle mit spezifischen Antiseren präzipitieren und die Präzipitate quantitativ bestimmen. Dafür stehen monovalente Antihumanantithrombinseren zur Verfügung.
Mit diesen Seren kann man die Laurell-Technik (81) oder über die Mancini-Technik (118) die Konzentration in verschiedenen Untersuchungsmaterialien zuverlässig bestimmen. Die Methoden erfassen, wie alle immunologischen Methoden nur die Konzentration, über die biologische Aktivität lassen sich keine Aussagen machen. Mit den gerinnungsphysiologischen Methoden läßt sich die biologische Aktivität bestimmen. Dafür stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung: einmal die Messung der Gesamtantithrombinaktivität, zum anderen die Messung der Umsatzgeschwindigkeit.

Bei der Messung der Gesamtantithrombinaktivität inkubiert man eine definierte Menge Thrombin im Überschuß mit der zu untersuchenden Probe (123, 162). Die Zeit muß so gewählt werden, daß sich alle Antithrombinmoleküle mit Thrombin verbunden haben (bei 37° ca. 1 Stunde). Die Menge Restthrombin bestimmt man durch die Gerinnungszeit einer definierten Fibrinogenlösung. Die Differenz zwischen Ausgangs- und Restthrombin entspricht der Gesamtantithrombinaktivität.

Die Messung der Umsatzgeschwindigkeit wird nach dem Prinzip von Gerendas (56) durchgeführt. Eine definierte Menge Rinderthrombin wird in die zu untersuchende Probe bei definierter Temperatur inkubiert. Aus diesem Gemisch werden zu verschiedenen Zeiten Proben entnommen und die jeweils noch vorhandene Restthrombinmenge anhand einer Fibrinogenlösung gemessen (21). Trägt man die nach verschiedenen Inkubationszeiten noch vorhandene Restthrombinmenge im Verhältnis zur Ausgangsthrombinmenge graphisch auf, dann läßt sich die Reaktionsgeschwindigkeit ermitteln, mit der Thrombin inaktiviert wurde. Da diese Geschwindigkeit insbesondere davon abhängt, ob und wieviel Heparin zugegeben ist, läßt sich die Methode auch zur Bestimmung von Heparin anwenden. Heparin selbst ist nur in Verbindung mit Antithrombin III gerinnungshemmend (115, 116).

Der Hauptangriffspunkt des Heparins in Verbindung mit Antithrombin ist die Reaktion zwischen Thrombin und Fibrinogen (9, 93, 115, 116, 167). Daneben hemmt es die Dissoziation von Prothrombin (24). Bei der Hemmung der Thrombin-Fibrinogen-Reaktion zeigt Heparin zwei Effekte: es begünstigt die Adsorption von Thrombin durch Fibrin und außerdem beschleunigt es die Bindung von Thrombin mit Antithrombin III.

Die Bestimmung von Heparin wurde bisher indirekt über die Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Rekalzifizierungszeit, Thrombelastogramm oder Vollblutgerinnungszeit durchgeführt.

1.2.2. CHROMOGENE SUBSTRATE ZUR BESTIMMUNG VON ANTIPLASMIN, ANTITHROMBIN III UND HEPARIN.

Durch die Einführung von chromogenen Substraten als Bestimmungsmethoden durch Blombäck eröffneten sich ganz neue Möglichkeiten für die Gerinnungsdiagnostik (21). Mit diesen Substraten ist zum ersten Mal die direkte Bestimmung der amidolytischen Aktivität von Faktoren oder Inhibitoren des Gerinnungs- sowie des fibrinolytischen Systems möglich geworden.
Bei der Entwicklung der chromogenen Substrate beschritt man grundsätzlich zwei verschiedene Wege. Zum einen dienten natürliche Substrate als Modell, zum anderen kombinierte man systematisch die Aminosäuren in den ersten drei Positionen und stellte eine Struktur-Aktivitäts-Korrelation zwischen dem Substrat und dem Enzym auf.
Bei der Imitation von natürlichen Substraten ergaben die Untersuchungen von Blombäck und Mitarbeitern über Fibrinopeptid A wichtige Aufschlüsse und Anregungen (22).
Thrombin spaltet am Fibrinogenmolekül die Fibrinopeptide A und B ab. Fibrinopeptid A war bekannt als kompetitiver Inhibitor von Thrombin in der Reaktion mit Fibrinogen (15).
Bei der Bestimmung der Aminosäuresequenz von Fibrinopeptid A in verschiedenen Tierspezies und beim Mensch durch Blombäck, stellte sich heraus, daß sie bei allen Spezies und beim Menschen immer an der gleichen Position wiederkehrten. Insbesondere findet man in Stellung 1 immer Arginin und in Stellung 9 immer Phenylalanin (14, 36). Dadurch entstand die Hypothese, daß die Aminosäuren sehr wichtig für die Affinität zwischen Thrombin und Fibrinogen sind. Versuche mit synthetischen Peptiden mit Arginin in Stellung 1 und Phenylalanien an letzter Stelle zeigten eine Affinität dieser Substanzen zu Thrombin. Auf diese Weise wurde das Substrat S. 2160 synthetisiert, das aus der hypothetisch geforderten Anordnung der Aminosäuren besteht.

Bz - Phe - Val - Arg - Oe

9 2 1

Position der Aminosäuren im Fibrinopeptid nach Claeson et al (36).

Durch Kopplung solcher synthetischer Peptide mit dem Farbstoff p - Nitroanilin wurde ein in vitro Diagnostikum erhalten (14). Unter Einwirkung von Thrombin wird der an das Peptid gekoppelte Farbstoff abgespalten. Die Farbstoffintensität kann kontinuierlich bei 405 nm photometrisch gemessen werden. Der Extinktionsanstieg ist proportional der Thrombinkonzentration.
Das chromogene Substrat Bz - Phe - Val - Arg - p N A S - 2100 zeigt eine Affinität zu Thrombin, Trypsin und Plasmin (19). Durch die systematische Struktur-Aktivitäts-Korrelation zwischen Substrat und dem Enzym in den letzten Jahren entstand das Substrat S 2238 H-D-Phe-Pip-Arg-p NA, das eine stärkere Thrombinspezifität zeigt. Die Reaktionsbedingungen bezüglich Spezifität, pH, Jonenstärke und Temperatur sind so optimal, daß gut reproduzierbare Ergebnisse bei niedrigen methodischen Fehlern erzielt werden (10, 171, 179).
Synthetische Peptide mit einer Affinität zu anderen Gerinnungsfaktoren sind bereits erhältlich oder noch in Entwicklung (14). So hat Bz-ile-Glu-Gly-Arg-pNA (S - 2222) eine starke Affinität gegenüber Faktor Xa oder H-D-Val-Leu-Lys-pNA gegenüber Plasmin. Durch Umstellung des Reaktionsansatzes kann bei Bestimmung des verbleibenden aktiven Gerinnungsfaktors indirekt die Hemmstoffaktivität bestimmt werden. Diese Ansätze sind bei der vorliegenden Arbeit verwendet worden zur Bestimmung von Antithrombin, Heparin und Antiplasma.

1.3. PROBLEMSTELLUNG:

Neugeborene weichen von den Normalwerten des hämostatischen Systems älterer Kinder und Erwachsener ab. Für die Interpretation von Gerinnungsuntersuchungen bei erkrankten Neugeborener sind altersabhängige Normalwerte notwendig. Da in der Neugeborenenperiode bislang keine Normalwerte für die Bestimmung der Inhibitoren der plasmatischen Blutgerinnung und Fibrinolyse mit chromogenen Substanzen vorliegen, wurde Antithrombin III, Antiplasmin und die heparinähnliche Aktivität bei gesunden Neugeborenen bestimmt. Um die Dynamik der Aktivitätsentwicklung nach der Geburt zu verfolgen, wurden die Bestimmungen an den ersten sechs Lebenstagen durchgeführt. Antithrombin III wurde zusätzlich quantitativ mit der Immundiffusionsplatte bestimmt und der Aktivitätsmessung mit chromogenen Substraten gegenübergestellt.
Um mögliche Beziehungen zwischen den Gerinnungsfaktoren und den Inhibitoren zu überprüfen, wurden die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII, IX, X und XII mitbestimmt.
Da die Blutabnahme einen wichtigen Einfluß auf die Aktivierung und den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und damit von Inhibitoren hat, wurde die Zeitdauer der Blutabnahme festgehalten.

Zusätzlich wurde als mögliche Ursache für die Veränderung von Gerinnungsfaktoraktivitäten und Inhibitoren der Einfluß von Geburtsgewicht, Geschlecht und spezieller perinatal belastender Einflüsse bei den gesunden Neugeborenen überprüft.

2. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK.

2.1. AUSWAHL DER PROBANDEN UND PLASMAGEWINNUNG.

Von Januar 1979 bis Juli 1979 einschließlich wurden bei klinisch reifen Neugeborenen, die in der 38. - 42. Schwangerschaftswoche in der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf geboren worden sind und deren therapeutische Probleme nicht über den Aufgabenbereich der Entbindungsklinik hinausgingen, Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt. Es wurde ein anamnestischer Fragebogen ausgefüllt (siehe Seite 92), zu dem die Vermerke auf dem Normblatt der Arbeitsgruppe für Perinatale Medizin herangezogen wurde. Zusätzlich wurde die Zeit von der Geburt bis zur Blutabnahme in Stunden registriert. Die Stunden wurden den Lebenstagen zugeordnet. Die Untersuchung ging bis zum sechsten Lebenstag, wobei jeden Tag bei anderen Neugeborenen das Blut entnommen wurde. Insgesamt wurden 84 Neugeborene untersucht, bei denen die Einwilligung der Mutter zur Blutentnahme vorlag.

2.2. PLASMAGEWINNUNG

Das Blut für die Gerinnungsuntersuchung wurde durch Punktion einer Kopfvene gewonnen und in Plastikspritzen aufgefangen, in denen jeweils 0,2 ml Natriumcitrat 3,8 %-ig vorgegeben war und bis zur Marke von 2 ml aufgefüllt wurde, sodaß ein Mischungsverhältnis von 10 : 1 zwischen Blut und Natriumcitrat entstand. Dabei wurde auch die Dauer der Blutabnahme festgehalten und bis zu 10 sec als gute, von 10 - 15 sec als schlechte Blutabnahme beurteilt. Dauerte die Blutentnahme über diese Zeit hinaus, wurde die Probe verworfen.
Die gewonnenen Proten wurden sofort nach Blutentnahme durch mehrmaliges Neigen der Spritze gemischt und bei 680 g 10 min zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert und bis zur Verarbeitung bei -20°C gelagert.

2.3. GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

2.3.1. BESTIMMUNG DER HEPARIN-ÄHNLICHEN AKTIVITÄT MIT DEM CHROMOGENEN SUBSTRAT S-2222 (Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA)

2.3.1.1. PRINZIP

a) Heparin + Antithrombin III (Oberschuß) ⟶ (Heparin.AT III)

b) (Heparin.AT III) + Faktor Xa (Oberschuß) ⟶ (Heparin.AT III. F Xa) + F Xa (Rest)

c) Substrat-pNA ⟶ Substrat + pNA

Die Bestimmung der heparinähnlichen Aktivität im Plasma erfolgt nach der von Teien und Mitarbeiter (181) beschriebenen Methode. Danach wird Heparin als Komplex von Heparin - AT III bestimmt. Die Konzentration des Komplexes ist abhängig von der Verfügbarkeit von AT III. Um die Konzentration von AT III konstant zu halten, wird AT III des Testplasmas mit Normalplasma gemischt. Dieses Gemisch wird bei 37°C mit einem Oberschuß des Gerinnungsfaktors Xa (F Xa) drei Minuten inkubiert. Ein Teil des F Xa wird durch den Heparin-AT III - Komplex neutralisiert. Der verbleibende Rest des FXa katalysiert die Spaltung des Paranitroanilin (pNA) von dem zugesetzten Substrat Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA. Das freiwerdende pNA wird kontinuierlich mit dem Spectralphotometer PM6 von der Firma Zeiss bei 405 nm gemessen und die Extinktionsänderung pro Minute wird über einen angeschlossenen Rechner (der Firma Hewlett-Pacherd 97-Calculator) mit der eingegebenen Heparinkonzentration in U/ml in Beziehung gesetzt. Aus der so entstandenen Standardkurve druckt der Rechner die Heparinkonzentration der zu untersuchenden Probe aus.

2.3.1.2. REAGENTIEN:

Der Testansatz (Kabi Diagnostika, Stockholm und München) enthält:

a) das chromogene Substrat S-2222 Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA 1 mmol/L

b) lyophilisierten Faktor Xa

c) Trispuffer (Tris 50 mmol/L; EDTA 7,5 mmol/L, pH 8,4)

d) lyophilisiertes humanes Normalplasma

e) lyophilisiertes humanes Antithrombin III (1 U/ml)

Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf die Konzentrationen der eingesetzten Lösungen. Die Auflösung der Reagenzien erfolgte nach der dem Testsatz beiliegenden Arbeitsanweisung (Coatest Heparin).
Zur Eichung wurde Heparin 5000 U/ml (Liquemin Roche (R)) verwendet.

2.3.1.3. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

a) Ansätze :

Standardansatz :

100 µl	-	(0,05 U/ml) Heparin
+ 100 µl		AT III
+ 100 µl		Normalplasma
+ 700 µl		Puffer
1000 µl		Gesamt

b) Standardansatz :

300 µl	-	(0,15 U/ml) Heparin
+ 100 µl		AT III
+ 100 µl		Normalplasma
+ 500 µl		Puffer
1000 µl		Gesamt

Versuchsansatz :

100 µl		AT III
+ 100 µl		Patienten-Plasma
+ 800 µl		Puffer
1000 µl		Gesamt

Für die Bestimmung wurde jeweils

200 µl entnommen und im Thermomix 1420 (B. Braun Melsungen AG) auf 37°C erwärmt. Anschließend wurde

100 µl F Xa zugegeben und drei Minuten einwirken lassen, dann

200 µl Substrat bei gleichzeitiger Einschaltung des Rechners. Der Bereich 0,0 - 0,8 U/ml Heparin erwies sich für die Bestimmung der heparinähnlichen Eigenaktivität des Plasma als zu unempfindlich, sodaß die Standardkurve für den Bereich 0,0 - 0,2 U/ml Heparin modifiziert wurde.

2.3.2. BESTIMMUNG VON ANTITHROMBIN III

Antithrombin III wurde amidolytisch mit dem chromogenen Substrat S - 2238 H-D-Phe-Pip-Arg-pNA nach der von Ødegard und Mitarbeitern 1975 (139) beschriebenen Methode bestimmt.

2.3.2.1. PRINZIP

a) Antithrombin III + Heparin (Oberschuß) → (AT III Heparin)

b) (AT III Heparin) + Thrombin (Oberschuß) → (AT III Heparin Thrombin) + Thrombin (Rest)

c) Substrat - pNA → Substrat + pNA

Die Bestimmung der AT III-Aktivität im Plasma erfolgt in zwei Schritten. Das Plasma wird mit Heparin enthaltendem Puffer gemischt und mit einem Thrombinüberschuß 30 sec inkubiert. Ein Teil des Thrombins wird durch den Antithrombin-Heparin-Komplex in Höhe des Betrages von AT III inkubiert.
Im zweiten Schritt wird Heparin durch Zugabe von Polybrene neutralisiert, da Heparin die anschließende Reaktion des Rest-Thrombins mit dem zugegebenen Substrat hemmt.

2.3.2.2. REAGENTIEN

Der Testansatz (Kabi Diagnostika, Stockholm und München) enthält :

1. das chromogene Substrat S - 2238
   H-D-Phe-Pip-Arg-pNA 0,75 mmol/1
2. Polybrene (Aldrich-Europe, Beerse, Belgium)
   1,0 mg/ml
3. Thrombin (Roche Basel)

4. Puffer mit Heparin (50 mmol/1 Trispuffer;
   7,5 mmol/1 EDTA;
   3 U/ml Heparin, pH 8,4 Jonenstärke 0,2)
5. lyophilisiertes humanes Normalplasma

Die Auflösung der Reagenzien erfolgte nach der dem Testansatz beiliegenden Arbeitsanweisung.

2.3.2.3. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

a) Standardansatz

50 µl Normalplasma (25 % AT III-Aktivität)
+ 1150 µl Puffer
1200 µl Gesamt

b) Standardansatz

200 µl Normalplasma (100 % AT III-Aktivität)
+ 1000 µl Puffer
1200 µl Gesamt

Versuchsansatz

50 µl Patienten-Plasma
+ 1150 µl Puffer
1200 µl Gesamt

Für die Bestimmung werden jeweils
400 µl entnommen und im Thermomix 1420 auf 37°C erwärmt. Es wurden
100 µl Thrombin und nach 30 sec
300 µl Substrat zugegeben bei gleichzeitigem Einschalten des Rechners.

2.3.3. BESTIMMUNG VON ANTIPLASMIN

Antiplasmin wurde ebenfalls amidolytisch nach der von Edy und Mitarbeitern (45) beschriebenen Methode mit dem chromogenen Substrat S - 2251 H-D-Val-Leu-Lys-pNA bestimmt.

2.3.3.1. P R I N Z I P

a) Antiplasmin + Plasmin (Oberschuß) ——————→
——————→ (Antiplasmin Plasmin) + Plasmin (Rest)

b) Substrat-pNA → Substrat+pNA

Es konnte von Edy und Mitarbeitern (45) gezeigt werden, daß Antiplasmin im Vergleich zu anderen Inhibitoren der wichtigste und schnellste Inhibitor für Plasmin ist. Das zu untersuchende Plasma wird mit einem Oberschuß von Plasmin inkubiert. Dabei bildet sich ein Antiplasmin-Plasmin-Komplex, der im Betrag der Aktivität des Antiplasmins im Plasma entspricht. Der verbleibende Rest des Plasmins katalysiert die Spaltung des Paranitroanilin von dem zugesetzten Substrat. Die weitere Bestimmung erfolgt, wie bei der Heparinbestimmung beschrieben.

2.3.3.2. REAGENTIEN:

Der Testansatz (Kabi Diagnostika, Stockholm und München) enthält:

1. Substrat S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-pNA) 3,5 mmol/l
2. Plasmin mit Lösungsmittel 0,25 U/ml
3. Trispuffer (0,05 mol/l; pH 7,4)
4. Lyophilisiertes humanes Normalplasma

Die Auflösung erfolgte nach der dem Testsatz beiliegenden Arbeitsanweisung.

2.3.3.3. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

a) Standardansatz

100 µl Humanplasma	25 % der Antiplasmin-Aktivität
+ 2300 µl Puffer	
2400 µl Gesamt	

b) Standardansatz

400 µl Humanplasma	100 % der Antiplasmin-Aktivität
+ 2000 µl Puffer	
2400 µl Gesamt	

Versuchsansatz

50 µl Patientenplasma
+ 1500 µl Puffer
1550 µl Gesamt

Für die Bestimmung wurde jeweils
600 µl entnommen und im Thermomix 1420 5 min auf 37°C erwärmt.
Es wurden
200 µl Plasmin und nach 20 sec
200 µl Substrat zugegeben, bei gleichzeitigem Einschalten des Rechners.

2.3.4. BESTIMMUNG VON FIBRINOGEN

Die Fibrinogenbestimmung erfolgte nach der von Clauss (37) beschriebenen Methode. Dabei wird 1 : 10 verdünntes Citratplasma mit Thrombin-Reagens (60 NIH-U/ml) zur Gerinnung gebracht. Durch die Verdünnung des Plasma und die hohe Thrombinaktivität wird die Wirkung der Antithrombine weitgehend ausgeschaltet. Die Gerinnungszeit ist daher im wesentlichen vom Fibrinogengehalt des Plasma abhängig.

Reagentien:

Der Testansatz enthält:
1. Thrombin - Reagens (Roche) (60 NIH - U/ml)
2. Barbituratpuffer pH 7,2 - 7,3 (Michaelispuffer)

Die Reagenzien wurden nach der beiligenden Arbeitsanweisung aufgelöst. Aufstellen der Bezugskurve und Durchführung der Untersuchung erfolgte nach der Anweisung von Clauss.

2.3.5. PRINZIP DER FAKTOR II, V, VII, IX, X, XI, XII-BESTIMMUNG

Die Aktivitätsbestimmung der einzelnen plasmatischen Gerinnungsfaktoren erfolgt im Einstufentest (185). Im Testansatz werden alle übrigen zum Gerinnungseintritt erforderlichen Faktoren im Überschuß zugesetzt (Substratplasma), sodaß die Gerinnungszeit von der Konzentration des gesuchten Gerinnungsfaktors abhängig ist. Zur Ausschaltung störender Einflüsse wird das zu testende Plasma mit Pufferlösung verdünnt. Die Aktivierung der Faktoren im Extrinsic-System erfolgt durch Calcium-Thromboplastin und im Intrinsic-System durch PTT-Reagenz.
Die Umrechnung der Gerinnungszeit in % der Aktivität erfolgt durch eine selbst aufgestellte Eichkurve mit Standard-Human-Plasma.

2.3.6. BESTIMMUNG VON PROTHROMBIN, AKZELERIN, KONVERTIN UND STUART-PROWER-FAKTOR.

Methoden nach Quick (148) für Prothrombin
nach Schultze und Schwick (161) für F V
nach Lechner und Deutsch (113) für F VII

2.3.6.1. REAGENTIEN:

Der Testansatz der Firma Boehringer Mannheimer GmbH enthält

1. Faktor II, V, VII, bzw. X-Mangelplasma: lyophilisiertes Plasma mit einer Restaktivität der Faktoren II, V, VII, bzw. X unter 1 %
2. lyophilisiertes Calcium-Thromboplastin bzw. Thromborel(R)
3. lyophilisiertes Standard-Human-Plasma enthält Calcium-Ionen 0,01 ml/L
4. Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung ph 7,6; 0,05 mol/L

2.3.6.2. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

Erstellen der Eichkurve:

a) Standardansatz

1,9 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer	Verdünnung 1 : 20
+ 0,1 ml Standard-Human-Plasma	100 % der Norm
2,0 ml Gesamt	

b) Standardansatz

von Standard a werden

0,1 ml genommen	
+ 0,9 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer	Verdünnung 1 : 200
1,0 ml Gesamt	10 % der jeweiligen Faktorenaktivität

c) Standardansatz

von Standard b werden

0,1 ml genommen	
+ 0,9 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer	Verdünnung 1 : 2000
1,0 ml Gesamt	1 % der jeweiligen Faktorenaktivität

d) Standardansatz

1,0 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer = 0 % der Faktorenaktivität.

Versuchsansatz

0,1 ml Mangelplasma der Faktoren II, V, VII, bzw. X auf 37°C vorgewärmt
+ 0,1 ml Patientenplasma (1 : 20 verdünnt mit Puffer) exakt 30 sec bei 37°C inkubieren
+ 0,2 ml der auf 37°C vorgewärmten Thromboplatinlösung zugeben und Gerinnungszeit bestimmen.

Der Endpunkt wurde mit einem Koagulometer nach Schnittger und Gross bestimmt.
Die von den Standardansätzen bestimmte Gerinnungszeit wurde auf der Ordinate eines doppellogarithmischen Papiers eingetragen und den in Prozent der Norm angegebenen Faktor - II, V, VII, bzw. X - Aktivitäten auf der Abszisse zugeordnet.
Von dieser Eichkurve läßt sich dann mit den Gerinnungszeiten der Patientenplasmen die jeweiligen Faktorenaktivitäten ablesen.

2.3.7.0. BESTIMMUNG DES CHRISTMAS-FAKTORS

2.3.7.1. REAGENTIEN

Der Testansatz der Firma IMMUNO Diagnostika GmbH Wien enthält:

1. Mangelplasma Faktor IX
2. Verdünnungsflüssigkeit (enthält 300 % Faktor VIII)
3. Phospholipid Kaolin
4. lyophilisiertes Standard-Human-Plasma
5. $CaCl_2$ - Lösung 50 mmol/l

2.3.7.2. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

Erstellen der Eichkurve:

a) Standardansatz

0,1 ml Human-Plasma	Verdünnung 1 : 4 =
+ 0,3 ml Verdünnungsfl.	100 % der Faktor-
0,4 ml Gesamt	aktivität.

b) Standardansatz

von Standard a werden

0,1 ml genommen	Verdünnung 1 : 8 =
+ 0,3 ml Verdünnungsfl.	50 % der Faktor-
0,4 Gesamt	aktivität

c) Standardansatz

von Standard b werden

0,1 ml genommen	Verdünnung 1 : 16 =
+ 0,3 ml Verdünnungsfl.	25 % der Faktor-
0,4 ml Gesamt	aktivität

d) Standardansatz

von Standard c werden

0,1 ml genommen	Verdünnung 1 : 32 =
+ 0,3 ml Verdünnungsfl.	12,5 % der Faktor-
0,4 ml Gesamt	aktivität

Versuchsansatz:

0,1 ml Patientenplasma	Verdünnung 1 : 4
+ 0,3 ml Verdünnungsfl.	
+ 0,1 ml IX-Mangelplasma	
+ 0,1 ml Phospholipid Kaolin	
+ 0,1 ml von der Patientenplasmaverdünnung	
4 min bei 37°C inkubieren	
+ 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung	
exakt 30 sec inkubieren	
0,4 ml Gesamt	

dann Gerinnselbildung mit dem Koagulometer (Schnittger-Gross) bestimmen. Die Bestimmung der Faktoraktivität in Prozent erfolgt wie in 2.3.6. beschrieben.

2.3.8. BESTIMMUNG VON ROSENTHALFAKTOR UND HAGEMANN-FAKTOR

Die Bestimmung der Faktor XI bzw. Faktor XII-Aktivität wurde mit der Einstufenmethode durchgeführt, die auf dem partiellen Thromboplastinzeit-Test basiert. Nach Rapaport et al (150) bzw. Ratnoff (151).

2.3.8.1. REAGENTIEN

1. Faktor XI bzw. Faktor XII - Magelplasma
2. PTT-Reagenz Immuno
3. Veronalpuffer, pH 7,35
4. $CaCl_2$-Lösung, 50 mmol/l

Erstellen der Eichkurve:

Von einem Normalplasmapool wurde mit Veronalpuffer eine geometrische Verdünnungsreihe erstellt und deren Gerinnungszeit bestimmt. Ausführung wie in 2.3.6. beschrieben.

2.3.8.2. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

Standardansatz

0,1 ml Normalplasmapool	Verdünnung 1 : 5
+ 0,4 ml Veronalpuffer	200 % der Faktor-aktivität
0,5 ml Gesamt	

Die weitere Verdünnungsreihe erfolgte wie folgt:

Verdünnung	1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
% der Faktoraktivität	200	100	50	25	12,5	6,3	3,1

1 : 10 verdünnte Proben können direkt auf der Eichkurve abgelesen werden.

Versuchsansatz:

0,1 ml Patientenplasma
+ 0,9 ml Veronalpuffer — Verdünnung 1 : 10
1,0 ml Gesamt

0,1 ml XI oder XII-Mangelplasma
+ 0,1 ml PTT - Reagenz
+ 0,1 ml Verdünnung Patientenplasma
4 min bei 37°C inkubieren
+ 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung
exakt 30 sec inkubieren
0,4 ml Gesamt

dann Endpunktbestimmung.
Endpunktbestimmung erfolgte wie in 2.3.6. beschrieben.

2.3.9. BESTIMMUNG VON ANTITHROMBIN III MIT DER IMMUNDIFFUSIONSPLATTE

Die Bestimmung von Antithrombinmoleküle wurde nach der Methode von Mancini et al (118) bestimmt.
Die Methode beruht darauf, daß geeignete Versuchstiere (Kaninchen) gegen menschliches Antithrombin III immunisiert werden können. Nach wiederholten Injektionen von humanem Antithrombin III entsteht ein spezifischer Immunantikörper, mit dessen Hilfe die Konzentration von Antithrombin III ermittelt werden kann.

Zur Vereinfachung der Untersuchung ist eine Antithrombin III-Immunserum beschickte Immundiffusionsplatte (Partigen) im Handel (Behringwerke AG, Marburg).
Das spezifische Antiserum präzipitiert die Antithrombinmoleküle. Die Präzipitate können nach zwei Tagen quantitativ bestimmt werden.

2.3.9.1. MATERIALIEN

1. M-Partigen (R) Immundiffusionsplatte der Firma Behring AG, Marburg mit monospezifischem Antiserum gegen AT III-Moleküle.
2. Protein-Standard-Plasma lyophilisiert 25,0 mg/dl
3. dest. Wasser

Aufstellen der Eichkurve:
Lyophilisiertes Protein-Standard-Plasma wurde in 0,5 ml dest. Wasser aufgelöst und drei Verdünnungsstandards angesetzt. Nämlich 1 : 1, 1 : 2 und 1 : 4.

2.3.9.2. STANDARD UND VERSUCHSANSATZ

Versuchsansatz:

0,1 ml Patientenplasma
+ 0,1 ml dest. Wasser
0,2 ml Gesamt

Verdünnung 1 : 2

Davon werden 5 ml auf die M.Partigenplatte gegeben.

3.0. STATISTISCHE AUSWERTUNG:

Die codierten Angaben des anamnestischen Fragebogens (siehe Seite 92) einschließlich der Ergebnisse der Aktivitäten der Aktivatoren und Inhibitoren sind für jedes Neugeborene auf eine Lochkarte übertragen worden. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitungsanlage TR 445 im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf (Direktor: Professor Dr. J. Knop) durchgeführt. Sämtliche statistischen Prozeduren wurden mit dem Biomedical Computer-Programm in der Version von April 1977 durchgeführt (BMDP). Für die Beratung bei der statistischen Methodik bin ich Herrn Priv. Doz. Dr. rer. nat. Richter vom Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf dankbar. Mein Dank gilt auch Dr. Willers und Herrn Lippert, die mir bei der Ausarbeitung der Programme und der Durchsicht der Ergebnisse behilflich waren.

Die Zusammenhänge zwischen der Aktivität der Gerinnungsfaktoren bzw. Inhibitoren und den anamnestischen Angaben wurden geprüft. Dazu wurde der t-Test (Programm BMDP 3D) bzw. Prüfung auf Korrelation (Programm BMDP 6D) durchgeführt. Der Einfluß der anamnestischen Daten auf die Höhe der Gerinnungsfaktoren in den sechs Tagen wurde mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (Programm BMDP 2V) geprüft.

Die Durchschnittswerte mit Standardabweichung der Einzel- und Mittelwerte sowie Maximum und Minimum wurde der Varianzanalyse (Programm BMDP 7D) entnommen. Die statistischen Tests wurden auf dem Signifikantsniveau von 5 % durchgeführt, d.h. ein Effekt wurde als signifikant angesehen, wenn das erreichte Niveau P kleiner als 0,05 war.

4. ERGEBNISSE

4.1. HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER KLINISCHEN DATEN

Tabelle 1a stellt eine Zusammenfassung der einfachen Häufigkeiten der festgehaltenen klinischen Daten an den sechs Lebenstagen und alle sechs Lebenstage zusammengenommen dar.
Von den erhobenen Daten, die ausführlich im tabellarischen Anhang zu finden sind, wurden folgende Zusammenfassungen vorgenommen.
Operative Entbindung lag bei den Geburten vor, die durch Sektio, Forceps oder Wendung entbunden wurden, Intrauteriner Stress wurde angenommen bei mekoniumhaltigem oder blutigem Fruchtwasser, Nabelschnurumschlingungen oder - Knoten bei Placenta praevia und infarzierten Placenta.
Unter Risikoschwangerschaft wurden inhomogene Faktoren zusammengefaßt, wie Gestose, Frühgeburtsbestrebungen, Diabetes, Infektionskrankheiten, Bakterurie, sowie Nikotinabusus über 30 Zigaretten pro Tag.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der klinischen Daten aller 84 Neugeborenen an den sechs Lebenstagen und alle sechs Lebenstage zusammengenommen.

Tag	1	2	3	4	5	6	alle 6 Tage	zusammen in %
Anzahl	13	23	12	14	10	12	84	100
Geschlecht männl.:	9	12	6	6	4	3	40	47,6
weibl.:	4	11	6	8	6	9	44	52,4
Entbindung spontan:	9	16	8	10	9	5	57	67,9
operativ:	4	7	3	4	1	7	27	32,1
Intrauteriner Streß								
nein:	7	12	8	9	7	8	51	60,7
ja:	6	11	4	5	3	4	33	39,3
Risikoschwangerschaft								
nein:	11	18	8	4	8	9	58	69,0
ja:	2	5	4	10	2	3	26	31,0

Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß der Anteil an der operativen Entbindung 32,1 %, beim Intrauterinen Streß 39,3 % und an Risikoschwangerschaften 31,0 % beträgt, wenn man alle 6 Tage zusammenbetrachtet. Die Verteilung schwankt an den verschiedenen Tagen.
Es gibt jedoch, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, keine wesentlichen Unterschiede zum Mittelwert.

4.2. EINFLUSS DER ENTBINDUNG AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Der Anteil operativer Entbindungen lag bei 32,1 % Es wurde zunächst geprüft, ob die Art der Entbindung einen Einfluß auf die Aktivität der Aktivatoren bzw. Inhibitoren hat.
Wenn es einen Einfluß gibt, so wird er an den ersten Tagen deutlicher nachzuweisen sein, als an den folgenden Tagen. Um eine genügend große Anzahl von Neugeborenen in einer Gruppe zu erhalten, wurde die Einteilung in sechs Tagen aufgegeben und eine Zusammenfassung jeweils zwei aufeinanderfolgender Tage durchgeführt. Zu dieser zeitlichen Einteilung erfolgte noch eine Zweiklassifikation in spontane und operative Entbindung.
Die Wechselwirkung zwischen den beiden Parameter wurde nicht ausgeschlossen. Mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse wurde geprüft, ob Mittelwertdifferenzen zwischen den sechs Gruppen signifikant sind. Zwischen den Parametern bestehen keine signifikanten Wechselwirkungen, wie die Darstellung in der Tabelle 2 (im tabellarischen Anhang) im Einzelnen zeigt. Aus der Tabelle geht hervor, daß keine signifikante Mittelwertdifferenz bei den Inhibitoren sowie bei den Aktivatoren zu beobachten sind. Jedoch zeigte sich bei dem amidolytisch bestimmten Antithrombin III, daß die Mittelwerte in allen drei Zeit-Klassen niedriger liegen bei der operativen Entbindung im Vergleich zur spontanen Geburt. Die Differenz ist an den beiden ersten Tagen am größten und wird in den beiden folgenden Zeitklassen kleiner. Die Verhältnisse sind in der Abbildung 1 wiedergegeben. Das erreichte Niveau von $P = 0{,}067$ liegt knapp über der 5 %-Schwelle.
Die Zusammenhänge bei den immunologisch bestimmten Antithrombin III sind in Abbildung 2 dargestellt und liegen mit einem erreichten Niveau von $P = 0{,}131$ deutlich über der 5 %-Schwelle.

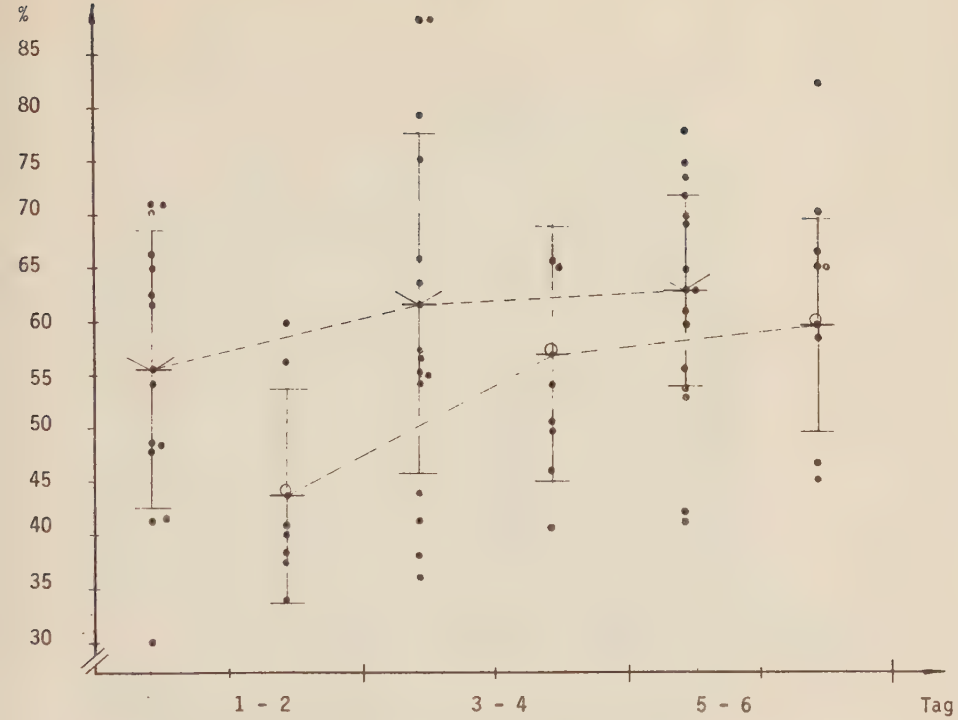

Abb. 1: Einfluß der Entbindung auf die AT III-Aktivität in den drei Zeitklassen
• Einzelwert, ⌵ spontane Geburt, ⍜ operative Entbindung
($\bar{x} = X \pm m$).

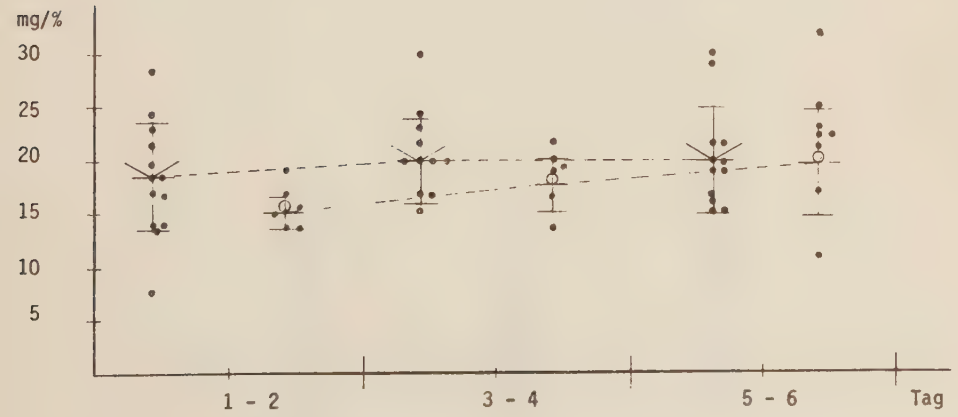

Abb. 2: Einfluß der Entbindung auf die AT III-Konzentration in den drei Zeitklassen
• Einzelwert, ⌵ spontane Geburt, ⍜ operative Entbindung
($\bar{x} = X \pm m$)

4.3. EINFLUSS DES "INTRAUTERINEN STRESSES" AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Ein Intrauteriner Stress lag bei 39,3 % der Kinder vor. Bei der Prüfung des Einflusses auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren wurden die gleichen Oberlegungen zugrunde gelegt, wie sie in 4.2. beschrieben sind. Deshalb erfolgte auch die gleiche Einteilung der Gruppen. Mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse wurde geprüft, ob Mittelwertdifferenzen zwischen den sechs Gruppen signifikant sind.
Die Tabelle 3 (im tabellarischen Anhang) stellt diesen Zusammenhang dar. Daraus geht hervor, daß die heparinähnliche Aktivität eine signifikante Mittelwertdifferenz der sechs Gruppen mit P = 0,010 aufweist. Bei allen drei Zeitklassen lag die heparinähnliche Aktivität über Null, wenn Intrauteriner Streß vorlag.
Beim Faktor XII wurde mit einem erreichten Niveau von P = 0,053 das 5 %-Niveau knapp verfehlt. Auch hier liegt der Faktor XII in allen drei Zeitklassen höher, wenn Intrauteriner Streß vorliegt. Bei den anderen untersuchten Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren lagen die Mittelwertdifferenzen deutlich über der 5 %-Schwelle.

Zur Verdeutlichung wurde die heparinähnliche Aktivität sowie die Aktivität von F XII graphisch dargestellt. (Siehe Abb. 1 und 2.)

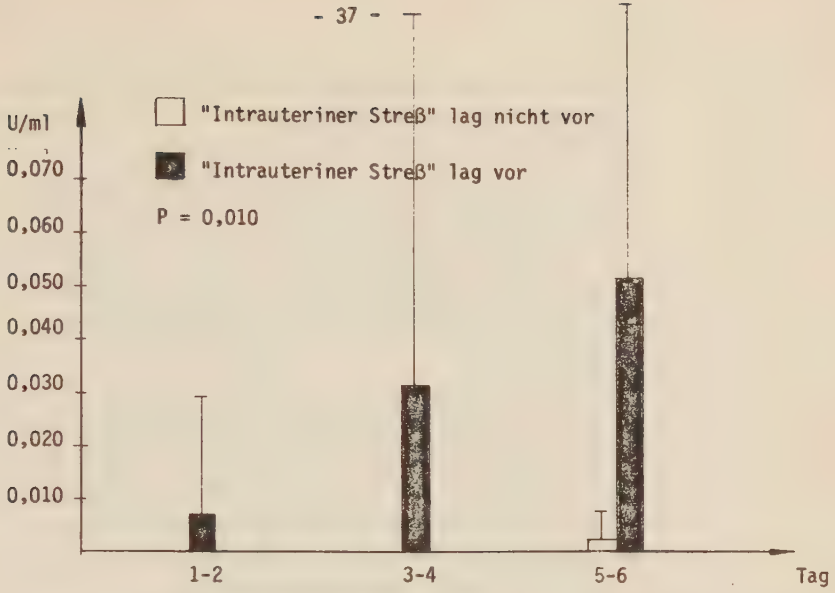

Abb. 1: Einfluß des "Intrauterinen Stresses" auf die heparinähnliche Aktivität in den drei Zeitklassen ($\bar{x} = X \pm m$).

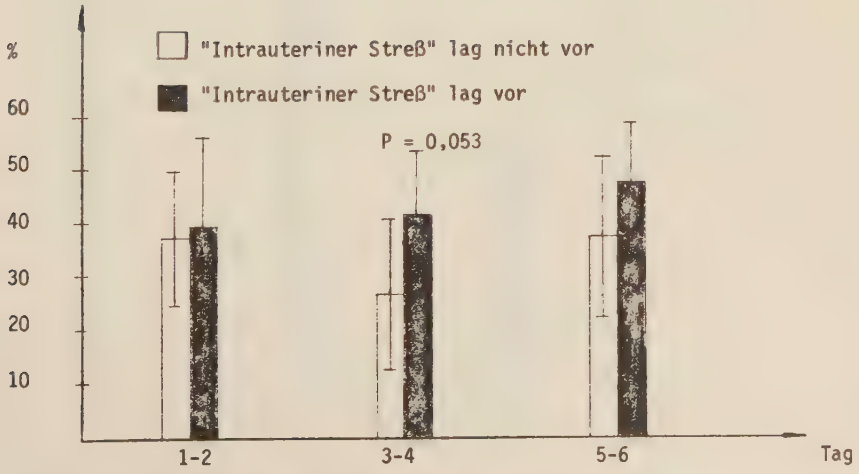

Abb. 2: Einfluß des "Intrauterinen Stresses" auf die Faktor XII-Aktivität in den drei Zeitklassen ($\bar{x} = X \pm m$).

4.4. EINFLUSS DES SCHWANGERSCHAFTSVERLAUFS AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Der Anteil der Risikoschwangerschaften bei den untersuchten Neugeborenen betrug 31,0 %. Es wurde geprüft, ob Risikoschwangerschaften einen Einfluß auf Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren hat. Dabei wurde wieder die gleiche Einteilung der Gruppen durchgeführt, wie bei 4.2. beschrieben.
Tabelle 4 (im tabellarischen Anhang) stellt diesen Zusammenhang dar. Fibrinogen zeigt eine signifikante Mittelwertdifferenz mit einem erreichten Niveau von P = 0,042. An den ersten beiden Tagen ist die Fibrinogenkonzentration in der Gruppe der Risikoschwangerschaften stark erniedrigt. Dieser Unterschied wird schon am 3 - 4 Tag fast völlig ausgeglichen (siehe Abbildung 1).
Bei allen anderen Inhibitoren und Aktivatoren konnte keine signifikante Mittelwertdifferenz festgestellt werden.

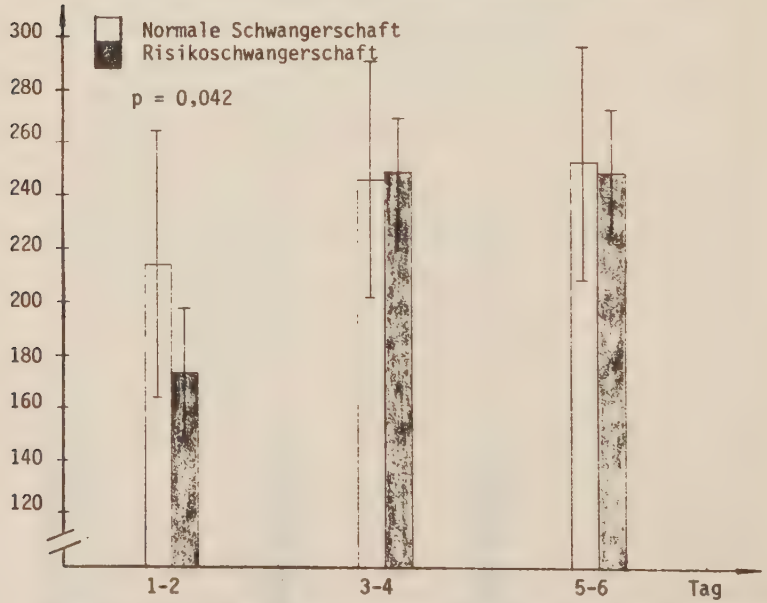

Abb. 1: Einfluß des Schwangerschaftsverlaufs auf die Fibrinogen-Konzentration in den drei Zeitklassen ($\bar{x} = X \pm m$).

4.5. EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE AKTIVITÄTEN DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Der Anteil der weiblichen Neugeborenen betrug 52,4 %, der der männlichen Neugeborenen 47,6 %.
Bei der Prüfung der Geschlechtsabhängigkeit der Aktivitäten der Aktivatoren und Inhibitoren wurde der zweiseitige t-Test mit unterschiedlicher Varianz benutzt. Dabei zeigte sich bei Prothrombin eine signifikante Mittelwertdifferenz mit einem erreichten Niveau von 0,019. Ebenfalls konnte bei dem amiololytisch bestimmten Antithrombin III, Faktor V, Faktor VII und Faktor XI differenzunterschiede von 5 % festgestellt werden, die jedoch nicht signifikant waren. Bei diesen Faktoren lagen die Mittelwertaktivitäten bei weiblichen Neugeborenen höher als bei männlichen. Tabelle 5 (im tabellarischen Anhang) gibt diese Verhältnisse wieder.

4.6. EINFLUSS DES GEWICHTES AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Tabelle 6 im tabellarischen Anhang stellt den Einfluß des Gewichts auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren dar. Mit Hilfe der Korrelationsrechnung wurde diese Prüfung durchgeführt. Es ergab sich keine von Null signifikant verschiedene Korrelation zwischen Gewicht und Aktivität der Gerinnungsfaktoren bzw. Inhibitoren.

4.7. KORRELATION ZWISCHEN pH-NABELARTERIE UND DER AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Die Tabelle 7 im tabellarischen Anhang zeigt diesen Zusammenhang. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß bei den folgenden Inhibitoren und Aktivatoren von Null signifikant verschiedene Korrelationen gefunden werden:

heparinähnliche Aktivität	$r = -0{,}361$	$p < 0{,}01$
AT III amido	$r = -0{,}245$	$p < 0{,}05$
Fibrinogen	$r = -0{,}253$	$p < 0{,}05$
F VII	$r = -0{,}344$	$p < 0{,}01$
F XI	$r = -0{,}38$	$p < 0{,}01$

r = Korrelationskoeffizient

p = erreichtes Niveau

Eine Angabe der Steigung konnte nicht gemacht werden, da die beiden Skalen differieren und das Steigungsmaß nicht vergleichbar ist.
Aus dieser Korrelation läßt sich schließen, daß die Aktivitäten der Inhibitoren Heparin und AT III, sowie die Faktorenaktivitäten I, VII und XI ansteigen, je niedriger der pH-Wert der Nabelschnurarterie ist. Der pH-Wert der Nabelarterie bewegte sich von 7,10 bis 7,32 bei den untersuchten Neugeborenen.

4.8. DER EINFLUSS DER ZEIT BEI DER BLUTABNAHME AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Bei dem Vergleich der durchschnittlichen Mittelwerte bei guter (bis zu 10 sec) und schlechter (von 10 - 15 sec) Blutabnahme zeigte sich, daß Faktor V und IX höher bei

guter Blutabnahme lag, jedoch Heparin, Faktor VII, X und XII höher bei schlechter Blutabnahme lag. Signifikante Mittelwertdifferenzen wurde nur bei Faktor IX mit einem erreichten Niveau P = 0,010 und Faktor XII mit P = 0,039 beobachtet. Der Zusammenhang ist in Tabelle 8 im tabellarischen Anhang dargestellt. Zur Veranschaulichung werden die Verhältnisse in Abb. 1 wiedergegeben.

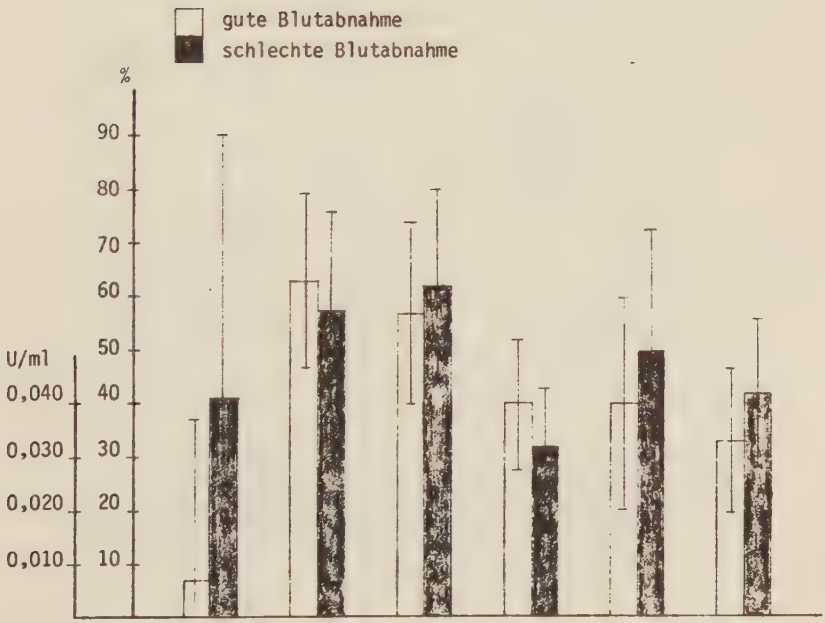

Abb. 1: Durchschnittliche Faktorenaktivitäten bei guter und schlechter Blutabnahme ($\bar{x} = X \pm m$)

4.9. DER EINFLUSS DES LEBENSALTERS AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Um zu prüfen, ob die Aktivität der Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren in den ersten Lebenstagen bis zum sechsten Lebenstag ansteigen, wurde eine Korrelation gerechnet zwischen dem Lebensalter der Neugeborenen in Stunden und der Aktivität der Faktoren.
Tabelle 9 im tabellarischen Anhang gibt das Resultat der Rechnung wieder.
Die von Null signifikant verschiedenen Aktivitäten der Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren sind im folgenden wiedergegeben:

	Korrelations-koeffizient	erreichtes Niveau	Steigungs-maß
AT III amido lytisch	r = 0,347	p $<$ 0,01	a = 0,12
AT III immuno-log	r = 0,289	p $<$ 0,05	a = 0,03
F I	r = 0,280	p $<$ 0,05	a = 0,32
F II	r = 0,473	p $<$ 0,001	a = 0,15
F V	r = 0,321	p $<$ 0,01	a = 0,12
F VII	r = 0,318	p $<$ 0,01	a = 0,13
F X	r = 0,25	p $<$ 0,05	a = 0,11
F XI	r = 0,47	p $<$ 0,001	a = 0,12

Dabei ist ein leichtes Ansteigen der genannten Faktoren in den ersten sechs Lebenstagen zu beobachten. Faktor I steigt mit einem Steigungsmaß von a = 0,32 jedoch steiler an als alle anderen Faktoren.

4.10. BESTIMMUNG DER MITTELWERTE, STANDARDABWEICHUNGEN DER EINZELWERTE UND MITTELWERTE SOWIE MAXIMALEN UND MINIMALEN WERT AN DEN SECHS TAGEN FOR ALLE BESTIMMTEN AKTIVITÄTEN DER INHIBITOREN UND GERINNUNGSFAKTOREN.

Um eine genaue Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und minimaler und maximaler Wert der Faktorenaktivitäten zu erhalten, sowie Mittelwertsdifferenzen zwischen den sechs Tagen herauszuarbeiten, so daß eine Aussage über die Dynamik der Aktivitätsbestimmung der untersuchten Faktoren möglich ist, wurde eine einfache varianzanalytische Betrachtung durchgeführt. Aus dem erreichten Niveau geht hervor, ob signifikante Mittelwertsdifferenzen in den sechs Tagen vorhanden sind.
Tabelle 10 gibt diese Verhältnisse wieder. Daraus ist zu entnehmen, daß die Faktoren I, II, VII und F IX sowie das amidolystisch bestimmte Antithrombin III signifikante Mittelwertdifferenzen zeigen. Diese Parameter steigen am dritten Tag stark an. Bei F XI lag der Mittelwert am vierten Tag signifikant höher als an den übrigen Tagen. Für die heparinähnliche Aktivität ist es eigentlich nicht sinnvoll, eine Angabe in Mittelwert und Standardabweichung anzugeben, da von 83 Neugeborenen bei 74 Neugeborenen keine heparinähnliche Aktivität nachzuweisen war und nur bei 9 Neugeborenen Werte ungleich Null gefunden wurden. Zur Veranschaulichung der Dynamik der Faktorenaktivitäten in den ersten sechs Tagen, wurde eine graphische Darstellung angefertigt, die in Abbildung 1 - 6 zu sehen sind.

Tabelle 10: Bestimmung der Mittelwerte, Standardabweichungen der Einzelwerte und Mittelwerte sowie maximalen und minimalen Wert an den sechs Tagen für alle bestimmten Aktivitäten der Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren mit Hilfe der Varianzanalyse.

Tag		1	2	3	4	5	6	p	Anstieg am
Heparin U/ml	n	12	23	12	14	10	12		
	$\bar{x}$	0,0	0,004	0,033	0,002	0,002	0,018		
	m	0,0	0,015	0,076	0,008	0,006	0,054	0,1787	3. Tag
	$\bar{m}$	0,0	0,003	0,022	0,002	0,002	0,016		
	Max	0,0	0,070	0,200	0,030	0,020	0,190		
	Min	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		
APL %	n	13	21	11	14	10	11		
	$\bar{x}$	95,1	78,1	102,2	97,1	93,5	94,6		
	m	25,8	22,6	28,0	21,2	29,3	12,7	0,0785	
	$\bar{m}$	7,2	4,9	8,4	5,7	9,3	3,8		
	Max	133,5	139,8	162,2	123,9	126,9	116,7		
	Min	50,0	26,2	73,3	59,1	27,5	78,8		
AT III amido-lytisch best. %	n	12	22	12	13	10	12		
	$\bar{x}$	48,9	50,0	63,0	57,2	61,2	62,8		
	m	12,1	13,7	19,2	19,4	11,8	11,6	0,0179	3. Tag
	$\bar{m}$	3,5	2,9	5,6	3,6	3,7	3,4		
	Max	65,3	73,0	98,0	79,2	78,4	83,0		
	Min	29,6	25,0	36,9	38,3	41,7	42,6		
AT III immuno-logisch best. mg/dl	n	7	13	9	8	9	11		
	$\bar{x}$	18,1	16,7	20,4	19,0	20,5	20,8		
	m	5,7	4,1	4,8	2,6	5,5	5,3	0,2877	
	$\bar{m}$	3,5	2,9	5,6	3,6	3,7	3,4		
	Max	24,4	28,4	30,2	24,4	30,2	32,0		
	Min	7,8	13,6	13,8	16,6	15,2	10,8		
F I mg %	n	8	13	10	11	10	12		
	$\bar{x}$	208	197	248	240	250	231		
	m	67,2	33,4	44,0	44,2	44,7	40,4	0,04	3. Tag
	$\bar{m}$	23,8	9,3	13,9	13,3	14,1	11,7		
	Max	360,0	240,0	320,0	310,0	305,0	300,0		
	Min	148,0	140,0	170,0	175,0	190,0	180,0		
F II %	n	8	14	10	12	10	12		
	$\bar{x}$	41,4	41,1	55,1	56,0	53,7	58,9		
	m	17,7	10,0	12,0	8,8	9,4	13,9	0,001	3. Tag
	$\bar{m}$	6,2	2,7	3,8	2,6	3,0	4,0		
	Max	76,0	64,0	78,0	68,0	74,0	88,0		
	Min	24,0	31,0	38,0	43,5	40,0	43,0		
F V %	n	8	14	9	9	8	12		
	$\bar{x}$	53,9	55,6	60,6	68,8	66,1	65,1		
	m	17,5	17,7	14,4	15,5	17,1	13,6	0,2485	
	$\bar{m}$	6,2	4,7	4,8	5,2	6,0	3,9		
	Max	80,0	82,0	79,0	94,0	96,0	94,0		
	Min	27,5	16,4	34,0	44,0	34,0	44,0		

Tabelle 10:

Tag		1	2	3	4	5	6	p	Anstieg am
F VII	n	8	14	10	12	10	12		
%	X	46,1	47,3	65,0	65,9	61,8	63,7		
	m	22,6	13,5	16,5	15,7	19,9	13,2	0,0114	3. Tag
	$\bar{m}$	8,0	3,6	5,2	4,5	6,3	3,8		
	Max	89,0	79,0	98,0	93,0	100,0	84,0		
	Min	17,2	16,8	42,0	34,0	41,5	42,0		
F IX	m	8	14	10	12	10	12		
%	X	30,9	36,3	50,2	42,5	36,5	32,1		
	m	21,6	9,9	12,5	10,0	6,6	8,5	0,0045	3. Tag
	$\bar{m}$	7,6	2,7	4,0	2,9	2,1	2,5		
	Max	75,0	57,0	75,9	62,0	50,0	45,0		
	Min	14,9	24,0	30,0	31,0	29,0	22,0		
F X	n	8	14	10	12	10	12		
%	X	36,9	35,2	40,4	40,9	36,0	53,6		
	m	24,3	17,6	18,8	21,3	7,9	19,4	0,1811	
	$\bar{m}$	8,6	4,7	5,9	6,1	2,5	5,6		
	Max	82,0	81,0	86,0	88,0	51,0	100,0		
	Min	11,2	15,8	23,5	24,5	24,0	27,5		
F XI	n	8	14	10	12	10	12		
%	X	34,3	37,7	46,0	50,7	48,7	46,8		
	m	11,8	6,5	7,9	8,2	13,4	7,1	0,0004	4. Tag
	$\bar{m}$	4,2	1,7	2,5	2,4	4,2	2,1		
	Max	48,0	49,0	56,0	62,0	75,0	54,0		
	Min	18,0	25,0	28,0	39,0	32,0	29,0		
F XII	n	8	14	10	12	10	12		
%	X	39,1	34,9	33,4	33,7	40,6	35,4		
	m	17,6	7,9	14,6	16,7	17,5	10,8	0,8163	
	$\bar{m}$	6,2	2,1	4,6	4,8	5,5	3,1		
	Max	62,0	47,0	60,0	75,0	78,0	60,0		
	Min	15,0	18,0	13,5	11,5	22,0	19,0		

APL = Antiplasmin
AT III = Antithrombin
n = Anzahl der Neugeborenen
X = Mittelwert
m = Standardabweichung der Einzelwerte

$\bar{m}$ = Standardabweichung des Mittelwertes
Max = maximaler Wert
Min = minimaler Wert

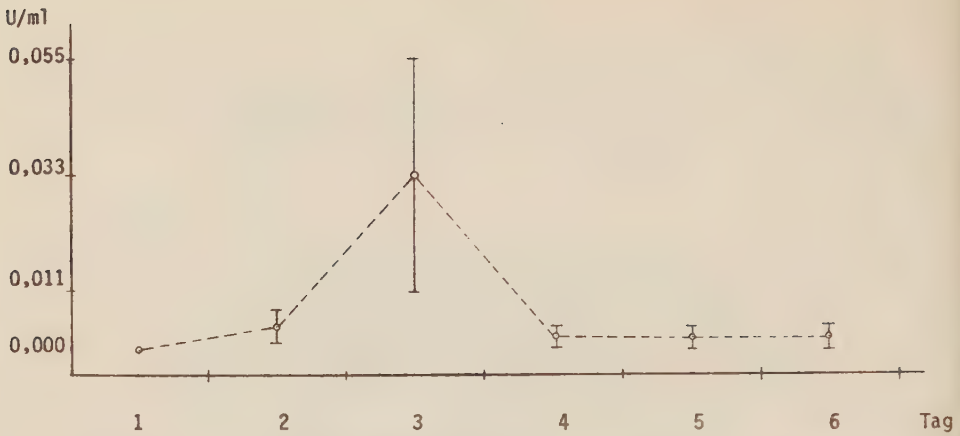

Abb. 1: Heparinähnliche Eigenaktivität an den ersten sechs Lebenstagen ($\bar{x} = X \pm \bar{m}$).

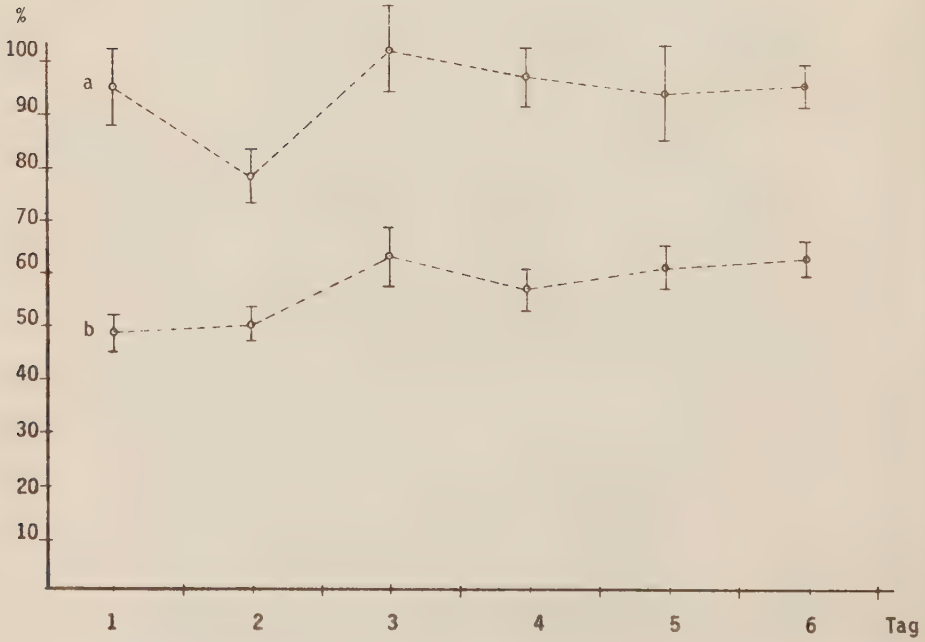

Abb. 2: a) Antiplasmin-Aktivität, b) Antithrombin-III-Aktivität amidolytisch bestimmt an den ersten 6 Lebenstagen ($\bar{x} = X \pm \bar{m}$).

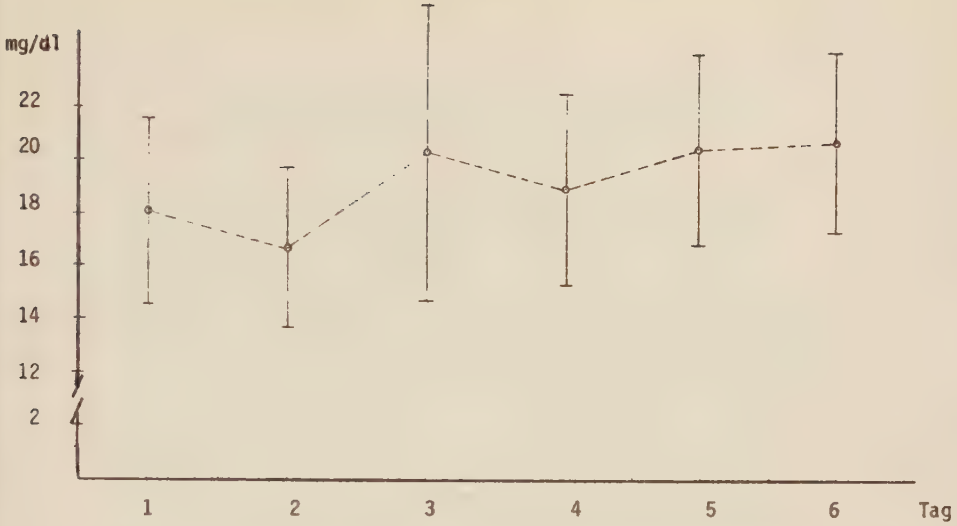

Abb. 3: Antithrombin III-Konzentration immunologisch bestimmt an den ersten sechs Lebenstagen ($\bar{x} = X \pm \bar{m}$).

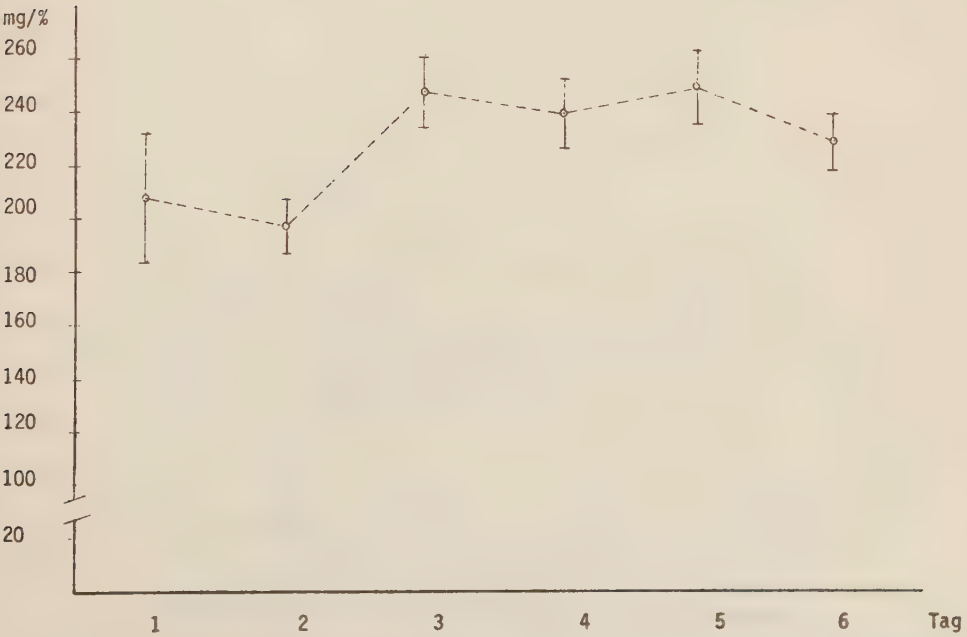

Abb. 4: Fibrinogen-Konzentration an den ersten sechs Lebenstagen ($\bar{x} = X \pm \bar{m}$).

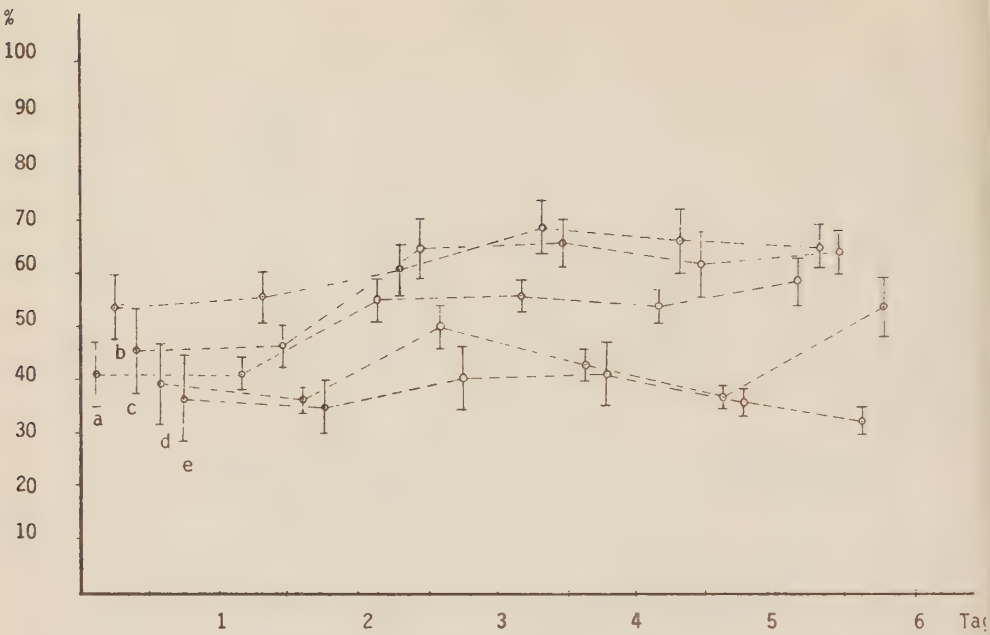

Abb. 5: a) Faktor II-, b) Faktor V-, c) Faktor VII-, d) Faktor IX- und e) Faktor X-Aktivität an den ersten sechs Lebenstagen ($\bar{x} = X \pm \bar{m}$).

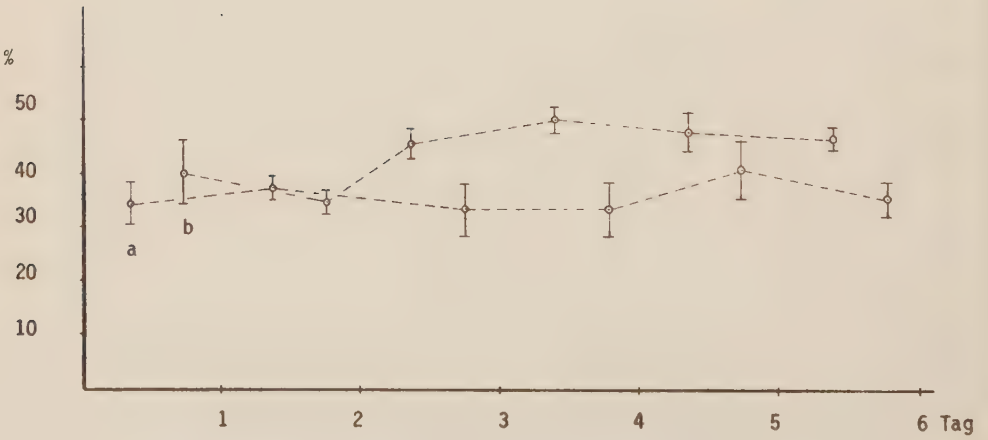

Abb. 6: a) Faktor XI-, b) Faktor XII-Aktivität an den ersten sechs Lebenstagen ($\bar{x} = X \pm \bar{m}$).

4.11. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER AKTIVITÄT DER INHIBITOREN ANTITHROMBIN, ANTIPLASMIN UND DEN GERINNUNGSFAKTOREN.

Um mögliche Wechselwirkungen zwischen den Aktivitäten der Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren zu erfassen, wurde eine Korrelation durchgeführt.
Dabei konnte festgestellt werden, daß eine signifikant von Null verschiedene Korrelation bei folgenden Faktoren bestand:

Antiplasmin und Fibrinogen, r = 0,351, p 0,01, a = 0,67

Antithrombin III amidolylisch bestimmt mit folgenden Faktoren:

F I	r = 0,278	$p<0,05$	a = 0,99
F II	r = 0,414	$p<0,001$	a = 0,43
F V	r = 0,275	$p<0,05$	a = 0,35
F VII	r = 0,497	$p<0,001$	a = 0,66
F X	r = 0,370	$p<0,01$	a = 0,57
F XI	r = 0,331	$p<0,01$	a = 0,29

r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
a = Steigungsmaß

Die Tabellen 11, 12 im tabellarischen Anhang geben die gesamte Korrelation wieder.
Zwischen der Beziehung von Heparin und den bestimmten Gerinnungsfaktoren wurde verzichtet, da bei den 84 Neugeborenen nur bei 9 Neugeborenen heparinähnliche Aktivitäten nachzuweisen waren.

4.12. BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM AMIDOLYSTISCH BESTIMMTEN ANTITHROMBIN III UND DEM IMMUNOLOGISCH BESTIMMTEN ANTITHROMBIN III.

Um die Beziehung zwischen der Aktivität und der Konzentration näher herauszuarbeiten, wurde eine Korrelation zwischen dem amidolytisch bestimmten Antithrombin III und dem immunologisch bestimmten Antithrombin III gerechnet. Zusätzlich wurde geprüft, ob die Dauer der Blutabnahme klassifiziert in gut und schlechte Blutabnahme einen Einfluß auf diese Beziehung hat. Untenstehende Tabelle 13 gibt das Ergebnis dieser Rechnung wieder.

Tabelle 13:

	n	r	p	a
ohne Berücksichtigung der Blutabnahme	46	0,360	*	0,14
gute Blutabnahme	32	0,473	**	0,16
schlechte Blutabnahme	14	0,180	n.s.	0,07

n = Anzahl der Neugeborenen
r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
a = Steigungsmaß
n.s. = nicht signifikant
* = signifikant auf dem 5 % Niveau
** = signifikant auf dem 1 % Niveau
Gute Blutabnahme: bis zu 10 sec.
Schlechte Blutabnahme: von 10 - 15 sec.

5. DISKUSSION.

5.1. PERINATAL BELASTENDE FAKTOREN: ENTBINDUNG, INTRAUTERINER STRESS, SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF, pH-NABELARTERIE UND IHRE AUSWIRKUNG AUF DIE AKTIVITÄT DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

Übereinstimmend betonen Haupt (75, 76, 77, 78, 79, 80) Künzer (101, 103), Landbeck (108), Plum (144) und Göbel und Mitarbeiter (59) die mögliche negative Auswirkung einer besonderen Geburtsbelastung auf die Aktivität der Gerinnungsfaktoren des Neugeborenen.
In der Anamnese von Neugeborenen mit perinatalen Blutungsübeln finden sich Störungen der Geburt bzw. Perinatalperiode mehr als dreimal so häufig wie in der Krankengeschichte von Neugeborenen (76).
Bei einem Vergleich von gesunden, reifen Neugeborenen und Kindern, die eine Geburtskomplikation mit Asphyxie durchgemacht haben, findet Haupt allerdings für Prothrombin und Faktor VII keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemessenen Werten, während Göbel und Mitarbeiter (59) deutlich niedrigere Werte von Faktor II, V und VII bei Neugeborenen mit auffälliger Geburtsanamnese feststellen konnten. Auch Künzer (101, 103) zieht als Ursache für die postnatalen Blutungsübel hauptsächlich Geburtskomplikationen sowie krankhafte Vorgänge während der Schwangerschaft in Erwägung. Zu den Ursachen der perinatalen Gerinnungsstörungen zählen Haupt (75), Künzer (104) und Gugler (65) unter anderem die Geburtskomplikationen wie operative Entbindung, Nabelschnurumschlingung, Placenta praevia, Beckenendlage und protrahierte Geburt. Außerdem Erkrankungen der Mutter wie EPH-Gestose und Diabetes mellitus. Untersuchungen von Appleyard und Cottom (8) und Noren und Mitarbeitern (136) weisen den negativen Effekt einer perinatal durchgestandenen Sauerstoffmangelsituation und der dadurch bedingten zentralen Iritation auf den Gerinnungs-

faktorspiegel des Neugeborenen nach. Chado und Mitarbeiter (30, 31, 32) machen eine Hypoxie für den gesteigerten Gerinnungsfaktorverbrauch und die dadurch ausgelöste disseminierte intravaskuläre Gerinnung verantwortlich.

Die disseminierte intravasale Gerinnung (D i G) ist als Ursache von Neugeborenenblutungen erkannt worden. Dies hat dazu beigetragen, daß verschiedene, unklare Blutungsmanifestationen, insbesondere im Zusammenhang mit schweren Geburtskomplikationen erklärt werden konnten.

Verschiedenartige Ursachen wie Kreislaufschock, Hypothermie, bakterielle Endotoxine, Virusinfektionen und Gewebethromboplastineinschwemmung können zu einer gesteigerten intravasalen Gerinnung mit Gerinnselbildung in den terminalen Strombahnen führen und bei längerer Dauer eine Erschöpfung des gerinnungsfördernden Potentials mit Abfall der Gerinnungsfaktoren zur Folge haben, was klinisch als Verbrauchskoagulopathie mit Blutungen in Erscheinung treten kann. Wie die zahlreichen Untersuchungen der letzten 10 Jahre gezeigt haben, sind Zeichen einer DIG beim Neugeborenen häufig nachweisbar (7, 26, 31, 35, 44, 51, 58, 64, 65, 68, 69, 79, 112, 122).

Zu keinem späteren Zeitpunkt im Leben ist das Kind plötzlich so vielen, eine DIG auslösenden Faktoren ausgesetzt wie bei der Geburt.

In einer großen Studie über DIG in einer Kinderklinik, trat die DIG in mehr als 50 % der Fälle im Neugeborenenalter auf (188).

Dazu kommt die Tatsache, daß sich das Gerinnungssystem beim Neugeborenen in einem besonders labilen Gleichgewicht befindet und daß das RES, welches normalerweise die Zwischenprodukte der Gerinnung aus dem Kreislauf entfernt, beim Neugeborenen wahrscheinlich weniger wirksam ist als beim älteren Kinde oder Erwachsenen (6, 34).

Aufgrund dieser Tatsachen ist es verständlich, daß der pathogenetische Mechanismus der DIG besonders bei Geburtskomplikationen ausgelöst wird.
An der Spitze der pathogenetisch bedeutsamen Prinzipien für die perinatale Gerinnungsstörungen steht der perinatale Schock (104).
Initiiert wird der perinatale Schock gewöhnlich durch eine intrauterine oder perinatale Asphyxie.
Hypoxämie und Azidose führt in der terminalen Strombahn zur Gewebs- und Blutzellenschädigung. So wird einerseits die Leber in ihrer Funktion als Bildungsstätte wichtiger Gerinnungsfaktoren betroffen. Es kann zu einer Produktionskoagulopathie kommen mit vornehmlicher Verminderung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Andererseits kann die Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen in der Gefäßbahn zur Hyperkoagulamie führen und damit zur nachfolgenden disseminierten Gerinnung. Bei diesem zuletzt angeführten Vorgang werden insbesondere die Faktoren I, II, V und VII konsumiert (104). Als Abwehrmaßnahme des Organismus wird das fibrinolytische System aktiviert, was unter anderem durch den Nachweis von Fibrinogenabbauprodukten bestätigt werden kann.
Suzuki (176) berichtete über eine Studie bei Neugeborenen, die von normalen Geburten ohne Geburtskomplikationen stammten, sowie Geburten mit verzögertem Verlauf, Beckenendlagen, Nabelschnurumschlingungen und EPH-Gestose. Es wurden erniedrigte Werte für den Faktor V und VII gefunden bei Neugeborenen mit Geburtskomplikationen. Bei Übertragung und EPH-Gestose fanden sich bei niedrigem mütterlichen Östriol in den Fibrinogenwerten wie in Vitamin K abhängigen Faktoren eine statistisch signifikante Erniedrigung zur Kontrollgruppe. Bei Beckenendlagen und Nabelschnurumschlingungen konnte eine Erhöhung der Fibrin-Spalt-Produkte (FDP) nachgewiesen werden. Außerdem konnte er eine deutliche Beziehung zwischen dem aktuellen pH-Wert und der Häufigkeit des Auftretens von FDP feststellen.

Eine leichte Form der DIG kann am besten an der Abnahme der Aktivität der Hemmkörper diagnostiziert werden, weil der Verbrauch der Hemmkörper dem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren vorausgeht (16). Untersuchungen von Lasch (111) und Kaulla (91) stellten verminderte Konzentrationen von Antithrombin III bei disseminierter intravasaler Gerinnung fest. Mahasandana (117), Weissbach (187) und Hathaway et al (74) fanden signifikant niedrigere AT III-Konzentration bei Neugeborenen mit DIG, die ein Membramsyndrom entwickelten im Vergleich zu gesunden Neugeborenen. Ebenfalls war die Aktivität von AT-III bei Risikoschwangerschaften vermindert. Bei operativer Entbindung wurden geringfügig niedrigere AT-III Aktivitäten gefunden als bei spontaner Entbindung (117).
In dieser Arbeit wird versucht, belastende Einflüsse unter der Geburt und im Schwangerschaftsverlauf aufzufächern und die jeweils spezifischen Auswirkungen auf die Aktivität der Gerinnungsfaktoren und der Inhibitoren abzutesten. Die Untersuchungen wurden an gesunden Neugeborenen durchgeführt, kranke Kinder wurden nicht berücksichtigt. Dabei fällt auf, daß bei spontaner oder operativer Entbindung keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen bei den Gerinnungsfaktoren sowie bei den Inhibitoren zu beobachten sind. Jedoch zeigte sich bei dem amidolytisch bestimmten Antithrombin III, daß die Mittelwerte in allen drei Zeitklassen niedriger liegen bei der operativen Entbindung im Vergleich zur spontanen Geburt. Die Differenz ist an den beiden ersten Tagen am größten und wird an den darauffolgenden Tagen kleiner. Das erreichte Niveau liegt knapp über der 5 %-Schwelle. Es liegt möglicherweise an der zu geringen Zahl der Neugeborenen pro Gruppe, daß der Effekt nicht signifikant nachgewiesen werden kann. Bei einer größeren Anzahl operativer Entbindungen ließe sich eher eine Abhängigkeit sichern. Der Befund legt nahe, daß die Ursachen, die schließlich zur operativen Entbindung führten, eine leichte Form der disseminierten intravasalen Gerinnung ausgelöst haben. Betrachtet man das immuno-

logisch bestimmte Antithrombin III, so ergeben sich nur geringfügige Konzentrationserniedrigungen bei operativer Entbindung, die am 5. und 6. Tag wieder völlig ausgeglichen sind. Der Unterschied der zwischen der fast signifikanten Erniedrigung des amidolytisch bestimmten Antithrombin und der leichten Erniedrigung des immunologisch bestimmten Antithrombin III besteht, liegt in der Methode begründet. Bei dem immunologisch bestimmten Antithrombin wird nicht die biologisch verfügbare Aktivität gemessen wie bei der Bestimmung mit chronogenen Substraten, sondern es reagieren alle in der Probe vorhandenen Antithrombin III-Moleküle, nicht nur die freien, sondern auch diejenigen, die bereits mit Thrombin oder dem Faktor Xa reagiert haben (152). Dadurch rührt die Differenz bei dem immunologisch bestimmten Antithrombin III bei operativer und spontaner Entbindung daher, daß durch das RES die Antithrombin III-Protease-Komplexe aus der Zirkulation genommen werden.

Intrauteriner Streß wurde angenommen, bei mekoniumhaltigem oder blutigem Fruchtwasser, Nabelschnurumschlingungen oder bei Placenta praevia oder Infarkte der Placenta. Dabei ist die Nabelschnurumschlingung mit 27,4 % bei weitem die häufigste Komplikation innerhalb dieser Gruppe. Sie kann zu einer Situation der intrauterinen Asphyxie führen. Interessanterweise zeigt sich ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen dem intrauterinen Streß und dem vermehrten Auftreten von heparinähnlicher Aktivität im Plasma. Plasma enthält normalerweise überhaupt kein Heparin oder nur sehr geringe Mengen (85, 195). Im menschlichen Organismus kommt Heparin in verschiedenen Organen vor. Die höchsten Konzentrationen findet man in der Lunge, in der Leber, im Muskel, im Darm und außerdem im perivaskulären Bindegewebe befindlichen Mastzellen. Dort wird es produziert und freigesetzt (182).
Man könnte im Zusammenhang mit dem Befund in dieser Arbeit vermuten, daß das endogene Heparin eine Funktion hat, bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Blutgerin-

nung und Fibrinolyse, indem es die inhibitorische Wirkung des Antithrombins III als Cofaktor beschleunigt, in einer Situation, bei der es durch intrauterinen Streß zu einer Aktivierung der Gerinnungsfaktoren kommt und die zu einer DIG fortschreiten kann. Damit kann Antithrombin III seiner Aufgabe nachkommen, die zur falschen Zeit am falschen Ort aktivierten Gerinnungsproteasen durch schnelle Bildung eines Antithrombinprotease-Komplex zu inaktivieren. Heparin wird nur als Katalysator benötigt und ist kein fester Bestandteil des gebildeten inaktiven Komplexes. Der Verbrauch von Antithrombin III sowie der inaktivierten Proteasen wird durch eine Umsatzsteigerung ausgeglichen.
Das ist auch der Grund, warum keine erniedrigten Hemmkörper bzw. Gerinnungsfaktoren bei dieser Untersuchung gefunden werden, sondern durch eine wohl überschießende Reaktion erhöhte Werte für den Faktor XII.
Diese Hypothese, daß endogenes Heparin eine Schutzfunktion bei intravaskulären Gerinnungsvorgängen spielt, kann durch frühere Beobachtungen von Speer et al 1955 (169), Quick and Hussey 1957 (147) unterstützt werden, die bei hämorrhagischen Diathesen eine Hyperheparinämie festgestellt haben.
Allerdings wird die Hypothese der Hyperheparinämie oder endogenes Heparin gestützt auf eine stark verlängerte Thrombinzeit und ihrer teilweisen Normalisierung durch die Therapie mit Protaminsulfat. Da es sich hier um keinen spezifischen Nachweis von Heparin handelt, wurde die Hypothese später von Margolius, Jackson und Ratnoff (120) sowie Koller (94) in Zweifel gezogen. In einer Literaturübersicht schließt Koller, daß eine dokumentierte Heparinämie sehr selten ist und daß sie im Zusammenhang von immunologischen Reaktionen auftritt und nicht bei einer dissemenierten intravasalen Gerinnung. Bei letzterem findet man Produkte der Fibrinolyse. Er hält es für unwahrscheinlich, daß endogenes Heparin eine phyiologische Funktion bei der Aufrechterhaltung des flüssigen Zustandes des Blutes hat.

In einer Arbeit von Muller und van Doorm 1977 (130) wird ein heparinähnlicher Hemmkörper bei der Blutgerinnung von gesundenen Neugeborenen festgestellt. Von den 43 untersuchten Neugeborenen waren bei 27 diese heparinähnliche Aktivität nachweisbar. Es wurden keine näheren anamestischen Angaben über perinatal belastende Faktoren gegeben, die vielleicht vorgelegen haben könnten.
Es wäre allerdings auch möglich, daß die in dieser Arbeit angewandte Methode auch nicht spezifisch für Heparin ist. Sollte das der Fall sein, so könnte es sich bei der nachgewiesenen heparinähnlichen Aktivität um Fibrin(ogen)-Spaltprodukte handeln, die durch Fibrinolyse entstanden sind. Dies würde auch mit dem Befund von Suzuki (176) übereinstimmen, der bei Vorliegen von Nabelschnurumschlingungen, Fibrinspaltprodukte nachgewiesen hat.
Es kann in dieser Arbeit nicht entschieden werden, ob die gemessene erhöhte Aktivität bei Intrauterinem Streß durch endogenes Heparin, oder durch die van Doorm et al (176) beschriebene Hemmsubstanz oder um Fibrin-(ogen)-spaltprodukte zustande kommt.

Unter Risikoschwangerschaft wurde eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen der Mutter zusammengefaßt wie EPH-Gestose, Frühgeburtsbestrebungen, Diabetes, Infektionserkrankungen und Bakterurie.
Die häufigste Komplikation stellte die EPH-Gestose dar. Suzuki berichtet über signifikant erniedrigte Fibrinogenwerte bei dem Vorliegen einer EPH-Gestose und bei gleichzeitig erniedrigtem mütterlichem Östriol (176).
In dieser Arbeit wurden signifikant niedrigere Fibrinogen-Konzentrationen an den ersten beiden Lebenstagen gefunden, wenn Risikoschwangerschaften vorlagen. Die Erklärung für die erniedrigten Fibrinogenkonzentrationen sieht Suzuki (176) in eine plazentare Dysfunktion, die eine störende Einwirkung auf die Synthese der Gerinnungsfaktoren hat.

Wahrscheinlicher ist aber, daß durch eine hypoxische Stoffwechsellage das Gerinnungssystem und sekundär die Fibrinolyse aktiviert wird. Die entstehenden Fibrin-(ogen)-spaltprodukte stören die Bestimmung nach Clauss (37) und führen zu falsch erniedrigten Konzentrationsangaben (63). In diesem frühen Stadium der DIG liegen die anderen Gerinnungsfaktoren durch eine erhöhte Neubildung im Normbereich.

Bei der Korrelation zwischen der pH-Nabelarterie und der Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren ergaben sich größere Aktivitäten bei niedrigeren pH-Werten für die heparinähnliche Aktivität, dem amidolytisch bestimmten AT III, F. I, F. VII und F. XI.
Dieser Befund mag überraschen, denn übereinstimmend wird berichtet, daß eine acidotische Stoffwechsellage eine disseminierte intravasale Gerinnung auslösen kann, die zu einer Erniedrigung der Faktorenwerte führt (86).
Eine mögliche Erklärung wäre eine gesteigerte Neuproduktion der Faktoren bei acidotischer Stoffwechsellage.

5.2. GESCHLECHT:

Der Anteil der weiblichen Neugeborenen betrug 52,4 %, der der männlichen Neugeborenen 47,6 %.
Bei der Prüfung der Geschlechtsabhängigkeit der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren wurde für Prothrombin bei weiblichen Neugeborenen signifikant höhere Werte gefunden als für männliche.

5.3. GEBURTSGEWICHT:

Kato und Poncher (90) haben keine Korrelation zwischen Prothrombinspiegel und Geburtsgewicht feststellen können, während Appleyard und Cottom (8) die Faktoren II, VII und X bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erniedrigt gefunden haben, dies aber als Zeichen einer verminderten Syntheseleistung bei noch unreifer Leber werten. Göbel (62) berichtet von einer höheren Aktivität für den Faktor II bei hohem Geburtsgewicht als bei niedrigem Geburtsgewicht. In der vorliegenden Arbeit läßt sich keine Abhängigkeit zwischen dem Geburtsgewicht und der Aktivität der Hemmkörper bzw. der Gerinnungsfaktoren feststellen.

5.4. VERGLEICH DER IN DER LITERATUR ANGEGEBENEN AKTIVITÄTEN MIT DEN BESTIMMTEN AKTIVITÄTEN DER AKTIVATOREN UND INHIBITOREN.

5.4.1. FIBRINOGEN (FAKTOR I).

Bei Neugeborenen liegen die Mittelwerte des Fibrinogenspiegels (in mg %) nach der Mehrzahl der Untersucher am 1. Lebenstag im unteren Normbereich des Erwachsenen und steigen in den folgenden 2 - 6 Tagen auf mittlere Normwerte an (18, 58, 59, 107).

Dieser Anstieg wird überwiegend auf eine zunehmende Fibrinogensynthese der Leber zurückgeführt. Unterschiede in den gefundenen Werten lagen in der Methode begründet oder aus der Herkunft der Blutproben (Nabelvene, Nabelarterie, Kapillar- oder Venenblut). So werden niedrigere Werte bei der Messung der thrombininduzierten Fibrinbildung nach Clauss (37) angegeben als durch die Hitzefällung nach Schulz oder der Photometrischen Messung des gerinnbaren Fibrinogens oder durch immunologische Methoden (17, 52, 57, 63).
In dem azidotischeren Blut der Nabelarterien wurden signifikant niedrigere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren I, II, V und VII gefunden.
Bei der vorliegenden Untersuchung stammte die Blutprobe aus einer Kopfvene. Die gemessenen Werte an den ersten sechs Lebenstagen stimmen mit den angegebenen Werten in der Literatur überein. Am ersten Tag ist die Streuung der Einzelwerte besonders groß. Eine Tatsache, die auf einen gesteigerten Gerinnungsfaktorenumsatz hinweist. Dies konnte durch einen Vergleich von immunologisch bestimmten mit gerinnungsaktiven Fibrinogen gezeigt werden (63).
Betrachtet man die Mittelwerte der Fibrinogenaktivitäten, so ergibt sich ein signifikanter Anstieg der Aktivität in den sechs Lebenstagen. Ein besonders starker Anstieg ist am dritten Tag zu verzeichnen.

5.4.2. DIE VITAMIN - K - ABHÄNGIGEN FAKTOREN II, VII, IX, X.

Für die Aktivität der Vitamin K-abhängigen Faktoren wird an den ersten beiden Lebenstagen eine Schwankungsbreite von 20 - 100 % angegeben (1, 11, 17, 18, 25, 58, 59, 72, 76, 77, 80, 106, 107, 109, 137).
Die in dieser Arbeit gefundenen Aktivitäten stimmen mit diesen Angaben überein.

Für diese große Schwankungsbreite und für die besonders stark erniedrigten Faktorenaktivitäten werden verschiedene Ursachen angeführt, wie passagerer Vitamin K-Mangel (1, 2, 107, 148, 149, 176), Leberunreife (1, 76, 107), passagere Bildungsstörung (76, 107) oder Unterbrechung der Kalorienzufuhr (62, 148, 149).
Die von vielen Autoren beschriebene Aktivitätsabnahme der Vitamin-K-abhängigen Faktoren während der ersten Lebenswoche mit einem Tiefpunkt zwischen dem 2. - 4. Lebenstag (1, 2, 76, 77, 107, 174), konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden. Für die Faktoren II, VII und IX ist sogar ein signifikanter Anstieg der Aktivitäten am 3. Tag zu verzeichnen. Insgesamt über alle sechs Tage steigt die Aktivität der Faktoren II, VII und X leicht an. In diesem Zusammenhang ist eine prospektive Studie, die von Göbel und Mitarbeiter (62) bei 169 gesunden Neugeborenen durchgeführt wurde, interessant. In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß ein postnataler Abfall der Gerinnungsfaktoren II, VII und X durch frühzeitigen Fütterungsbeginn nach der Geburt mit Vitamin K-angereicherter Milch vermieden werden konnte.
Ebenfalls konnte die Hypothese widerlegt werden, daß die Gabe von Vitamin K die Aktivitäten der Vitamin K-abhängigen Faktoren normalisiert. Somit ist die starke Verminderung der Vitamin K-abhängigen Faktoren die Folge der Leberunreife und der katabolen Stoffwechsellage. Die Neugeborenen in dieser Untersuchung wurden ebenfalls frühzeitig mit adaptierter Milch ernährt, so daß kein Kaloriendefizit vorlag, der zu einem postnatalen Abfall der Gerinnungsfaktoren hätte führen können. Ein Anstieg der Faktoren II, VII und IX am dritten Tag kann so interpretiert werden, daß die perinatale Umsatzsteigerung durch Geburtsbelastung und Umstellung von intrauterinen auf extrauterinen Lebensbedingungen zu einem Abschluß gekommen ist, und sich dies in erhöhte Faktorenaktivitäten niederschlägt.

5.4.3. FAKTOR V:

Für die Faktor V-Aktivitätswerte des Neugeborenen fand ein Teil der Autoren während der gesamten Neugeborenenzeit Normalwerte des Erwachsenen (12, 29, 57).
Andere Autoren sahen tiefnormale bis leicht erniedrigte Aktivitätswerte am 1. Lebenstag mit Mittelwerten zwischen 70 und 80 %, die dann in der 1. Lebenswoche auf Normalwerte anstiegen (26, 76, 99, 106).
Biland und Duckert 1972 (17) fand bei seiner Untersuchung an Neugeborenen kurz nach der Geburt einen deutlich erniedrigten Mittelwert von 48 $\pm$ 32 %.
In der vorliegenden Arbeit wurden während den ersten sechs Lebenstagen ebenfalls deutlich erniedrigte Aktivitäten gemessen. In diesem Zeitraum war ein signifikantes Ansteigen mit geringem Steigerungsmaß von 0,12 zu beobachten.
Eine Erklärung für die niedrige Aktivität sieht Biland und Duckert in der Blutabnahme, die zu einer Aktivierung dieses Faktors geführt haben könnten. Bei der vorliegenden Arbeit lagen aber keine Mittelwertsdifferenzen zwischen guter und schlechter Blutabnahme vor, die eine erniedrigte Aktivität erklären könnten. Eine andere Erklärung für diesen Umstand könnte in der Lagerungslabilität des Faktors V liegen.

5.4.4. KONTAKTFAKTOREN XI UND XII.

Die Aktivität der Kontaktfaktoren XI und XII ist bei Neugeborenen stark erniedrigt.
Für den Faktor XI werden am ersten Lebenstag in der Literatur Mittelwerte zwischen 30 und 36 % der Erwachsenennorm angegeben (82, 100).

Dies stimmt mit dem in dieser Arbeit gefundenen Wert überein. Die Aktivität steigt an den folgenden fünf Tagen signifikant mit einer geringen Steigung an. Für den Faktor XII werden am ersten Lebenstag in der Literatur Mittelwerte zwischen 25 - 54 % angegeben (17, 18, 41, 105).
Der Mittelwert von 39,1 $\pm$ 17 % am 1. Lebenstag, der in dieser Arbeit ermittelt worden ist, liegt etwas niedriger als die Werte die von den meisten Autoren angegeben werden. Betrachtet man die ersten sechs Lebenstage, so sieht man keinen Anstieg der Aktivität in dieser Zeit. Bei schlechter Blutabnahme wird Faktor XII aktiviert und liegt signifikant höher als bei guter Blutabnahme.

5.4.5. INHIBITOREN DER PLASMATISCHEN BLUTGERINNUNG UND FIBRINOLYSE.

5.4.5.1. ANTIPLASMIN.

Im Plasma des Menschen sind bisher sehr verschiedene Fibrinolyseinhibitoren bekannt geworden, nämlich $Alpha_1$-Antitrypsin, $Alpha_2$-Makroglobulin, Antithrombin- III - Heparin - Cofaktor, c_1 - Esteraseinhibitor und das vor wenigen Jahren beschriebene sehr schnell wirkende Antiplasmin (40, 128).
Ohne nähere Differenzierung werden bei Neugeborenen vorwiegend normale bis erhöhte Antiplasmin-Aktivitäten angegeben (13, 143, 157).
Über leicht verminderte Antiplasminwerte Neugeborener berichtet Salazar de Sousa (156). Ekelund et al. (48) haben in einer größeren Studienreihe Antiplasmin, $Alpha_2$-Makroglobulin und $Alpha_2$-Antiplasmin im Nabelvenenblut Neugeborener untersucht. Dabei ergaben sich ein erhöhter $Alpha_2$-Makroglobulinspiegel und normale Erwachsenenwerte des $Alpha_2$-Antiplasmins.

In einer Untersuchung des Nabelarterien- bzw. Nabelvenenbluts von gesunden Neugeborenen direkt nach der Geburt mit dem chromogenen Substrat S-2251 (86) wurden erniedrigte Aktivitäten im Vergleich zu den untersuchten Erwachsenen gefunden.

Nabelarterie	:	72,1	±	15,2 %
Nabelvene	:	87,1	±	13,7 %
Erwachsene	:	102	±	12 %

Dabei lag eine signifikant erniedrigte Aktivität in den Nabelarterien im Vergleich zu der Nabelvene vor. Erklärt wird diese Tatsache durch eine milde Form der disseminierten intravasaler Gerinnung in der Nabelarterie, die durch die Acidose und Hypoxie während der Geburt ausgelöst wird.
In dieser Arbeit wurde die gleiche Methode benutzt. Das venös entnommene Blut zeigt eine höhere Aktivität als im Nabelblut. Sie ist aber im Vergleich zum Erwachsenen leicht erniedrigt. Während den sechs Tagen ist kein Ansteigen der Aktivität zu beobachten. Auffallend ist, daß die gemessenen Aktivitäten während den ersten fünf Tagen sehr stark streuen, was sich in dem statistischen Maß der Standardabweichung der Einzelwerte niederschlägt. Am sechsten Tag ist dies nicht mehr so deutlich zu beobachten. Perinatal belastende Faktoren hatten keinen Einfluß auf die Aktivität des Antiplasmins und konnten somit auch nicht die starke Streuung der Einzelwerte erklären. Ob dies an der Methode selbst liegt oder tatsächliche Verhältnisse wiederspiegelt, muß die klinische Erprobung zeigen.

5.4.5.2. HEPARINÄHNLICHE AKTIVITÄT

Heparin ist normalerweise nicht oder nur in Spuren im menschlichen Plasma vorhanden (94, 195).
Diese Feststellung kann vielleicht auch darauf beruhen, daß es bisher keine genügend sensible Methode gab, Heparin nachzuweisen.

Jürgens (87) konnte mit dem chromogenen Substrat S-2222 bei 20 von 33 untersuchten Neugeborenen eine heparinähnliche Spontanaktivität im Nabelvenenplasma nachweisen. Dabei ermittelte er eine heparinähnliche Aktivität von 0,01 ± 0,02 U/ml. Bei Erwachsenen lag diese bei 0,04 ± 0,02 U/ml.
In der vorliegenden Arbeit wurde zur Untersuchung der heparinähnlichen Spontanaktivität das gleiche chromogene Substrat benutzt. Bei den 84 Neugeborenen konnten nur bei 9 Neugeborenen eine heparinähnliche Spontanaktivität nachgewiesen werden.
In allen Fällen lagen perinatal belastende Faktoren vor. Andererseits gibt es Fälle mit perinatal belastenden Faktoren ohne eine heparinähnliche Aktivität.
Es besteht auch kein Zusammenhang zwischen heparinähnlicher Aktivität und dem Lebensalter.
Bei schlechter Blutabnahme steigt die heparinähnliche Aktivität an. Der Anstieg ist allerdings nicht signifikant. Es stellt sich die Frage, was eigentlich mit dem chromogenen Substrat S-2222 bestimmt wurde. Es ergeben sich grundsätzlich drei Möglichkeiten. Endogenes Heparin, heparinähnliche Hemmung, die von van Doorn et al (130) beschrieben wurde oder Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte. Ältere Untersuchungen konnten einen heparinähnlichen Hemmeffekt im Neugeborenenplasma darstellen, der nicht von Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte oder dem fetalen Fibrinogen herrührte. Muller und Mitarbeiter (130) bestimmten eine heparinähnliche Inhibitor des Thrombins im Nabelschnurblut, der verschieden war von Antithrombin III, $Alpha_1$-Anti-trypsin, $Alpha_2$-Macroglobulin oder C_1-Esterase (130).
Es wäre allerdings auch noch denkbar, daß Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte in den Ansatz zur Bestimmung der heparinähnlichen Aktivität eingeht.

5.4.5.3. ANTITHROMBIN III (AT-III).

Antithrombin III ist bei Neugeborenen weniger untersucht worden als die Gerinnungsfaktoren. Obereinstimmend geben die Autoren erniedrigte AT-III-Aktivitäten wie - Konzentrationen bei Neugeborenen an (17, 74, 87, 117, 172, 175, 182, 187).
Die unterschiedlichen Angaben beruhen auf differente Methoden, die zur Bestimmung von AT-III benutzt wurden. In dieser Arbeit wurde die biologische Aktivität mit dem chromogenen Substrat S-2238 sowie die Konzentration von Antithrombin III mit der Immundiffusionsplatte nach Mancini in den ersten sechs Lebenstagen bestimmt.
Die immunologisch bestimmten Konzentrationen liegen an den sechs Tagen etwas höher als die von Suzuki (175) ermittelten Konzentrationen. Er verwendete die gleiche Methode.
Im Nabelvenenblut liegen die mit chromogenen Substraten gemessenen Aktivitäten höher als am 1. Tag im venösen Blut (86). Insgesamt sind Konzentrationen wie die Aktivität von AT-III in den ersten sechs Lebenstagen, übereinstimmend zu den Angaben in der Literatur, erniedrigt. Beide Methoden zeigen signifikant ansteigende Mittelwerte mit einer geringen Steigung. Das amidolytisch bestimmte AT III steigt am 3. Tag besonders stark an. Ein Phänomen, das schon bei den Vitamin K-abhängigen Faktoren beobachtet worden ist. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß die Vitamin K-abhängigen Faktoren etwa zur gleichen Zeit wie der AT III-Konzentration und -Aktivität Erwachsenenwerte erreichten (136).
Es scheint wahrscheinlich eine Balance zwischen den Faktoren zu geben, die die Aktivierung des Fibrinogens fördern, wie die Faktoren des Prothrombinkomplexes, mit dem wichtigsten Inhibitor, der aktiviertes Prothrombin bindet, nämlich Antithrombin III. Dieses Gleichgewicht ist im Neugeborenenalter auf ein niedriges Niveau eingestellt und erreicht innerhalb von sechs Monaten Erwachsenenniveau. Man könnte annehmen, daß die Synthese des Prothrombinkomplexes und des Antithrombin III gekoppelt ist.

Ein Befund, der diese Vermutung unterstützt, ist die signifikante Korrelation zwischen den Vitamin K-abhängigen Faktoren II, VII, X und AT III.
Allerdings wäre auch ein vermehrter Verbrauch der Faktoren II, VII, X und AT III denkbar, da auch eine signifikante Korrelation zwischen den Faktoren I und V sowie dem Kontaktfaktor XI mit AT III besteht.
Vergleicht man die beiden angewandten Methoden zur Bestimmung von AT III, so ergibt sich zwar eine signifikante Korrelation mit jedoch kleinem Korrelationskoeffizienten (r) von 0,36. Berücksichtigt man nur die Fälle mit guter Blutabnahme, so verbessert sich die Korrelation und erreicht ein r von 0,47. Bei schlechter Blutabnahme besteht überhaupt keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Werten der beiden Methoden. Offensichtlich kommt es bei der Blutabnahme zu einer Aktivierung und zum Verbrauch von Faktoren, die dann an AT III gebunden werden.
Bei der immunologischen Methode reagieren alle in der Probe vorhandenen Antithrombin III-Moleküle, nicht nur die freien, sondern auch diejenigen, die bereits mit Thrombin oder dem Faktor Xa reagiert haben (152).
Mit der amidolytischen Methode wird nur der biologisch verfügbare Betrag von Antithrombin III gemessen. Aus diesem Zusammenhang kann man schließen, daß die oben angeführten, unterschiedlichen Korrelationen auf das Erfassen unterschiedlicher Anteile des Antithrombins zurückzuführen ist.
Geht man davon aus, daß kein Verbrauch von Antithrombin stattfindet, müßte der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Methoden gegen 1 gehen. Bei Erwachsenen werden auch Korrelationen zwischen diesen beiden Methoden beschrieben, die einen hohen Korrelationskoeffizienten aufweisen. Das liegt aber bei Neugeborenen sogar bei guter Blutabnahme nicht vor. Folglich muß ein gesteigerter Verbrauch an den ersten Lebenstagen stattfinden.

Eine andere Möglichkeit, die die Differenz zwischen den beiden Methoden erklären könnte, ist, daß andere Antiproteasen unterschiedlich in die Messung mit eingehen.
Antithrombin III zeigt schon sehr früh einen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren an, bevor dieser Verbrauch nachgewiesen werden kann.
Dies wurde bei der operativen Entbindung deutlich. Somit stellt es eine wichtige Bestimmungsmethode für die disseminierte intravasale Gerinnung dar. Da die Bestimmung schnell erfolgen muß, scheidet in diesen Fällen eine immunologische Bestimmung aus, weil sie erst nach 2 - 3 Tagen abgelesen werden kann. Die Bestimmung des AT III mit dem chromogenen Substrat S-2238 erfolgt schnell und unkompliziert.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Für die Interpretation von Gerinnungsuntersuchungen bei erkrankten Neugeborenen sind altersabhängige Normalwerte notwendig. Da in der Neugeborenenperiode bislang keine Normalwerte für die Bestimmung der Inhibitoren mit chromogenen Substraten vorliegen, wurden bei 84 klinisch gesunden Neugeborenen Antithrombin III mit dem Substrat S-2238, Antiplasmin mit dem Substrat S-2251 und die heparinähnliche Aktivität mit dem Substrat S-2222 in der ersten Lebenswoche bestimmt.
Um Beziehungen zu den Aktivatoren des hämostatischen Systems herauszuarbeiten, wurden die Faktoren I, II, V, VII, IX, X, XI und XII mituntersucht. Zusätzlich wurden belastende Einflüsse unter der Geburt und im Schwangerschaftsverlauf in ihrer Auswirkung auf die Aktivität der Inhibitoren und Aktivatoren getestet. Dabei zeigten sich leichte Formen der disseminierten intravasalen Gerinnung an unterschiedlichen Parametern.
Bei der operativen Entbindung wurden deutlich erniedrigte Aktivitäten für Antithrombin III gemessen im Vergleich zur spontanen Geburt. Die Differenz war an den beiden ersten Tagen am größten und wird an den folgenden Tagen immer geringer.
Da der Verbrauch von hemmenden Faktoren dem Verbrauch von gerinnungsaktiven Faktoren vorausgeht, gibt die Abnahme von Inhibitoren bereits einen wichtigen diagnostischen Hinweis für den Ablauf einer intravasalen Gerinnung (16).

Intrauteriner Streß wurde angenommen bei mekoniumhaltigem oder blutigem Fruchtwasser, Nabelschnurumschlingungen oder bei Placenta praevia oder bei infarzierter Placenta. Nabelschnurumschlingungen stellten bei weitem die häufigste Komplikation innerhalb dieser Gruppe dar. Es konnte ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen dem intrauterinen Streß und dem Auftreten von heparinähnlicher Aktivität im Plasma nachgewiesen

werden. Dies war bei 9 Neugeborenen der Fall. Ob es sich bei dieser heparinähnlichen Aktivität um endogenes Heparin, um einen heparinähnlichen Inhibitor, der von Muller (130) beschrieben worden ist oder um Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte handelt, kann nicht sicher beantwortet werden.
Wahrscheinlich handelt es sich um Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte, da gleichzeitig auch eine erhöhte Faktor XII-Aktivität gemessen wurde. Faktor XII ist in dieser Situation der intrauterinen Asphyxie aktiviert worden und kann seinerseits die Fibrinolyse in Gang gebracht haben.

Unter Risikoschwangerschaft wurden Erkrankungen der Mutter zusammengefaßt wie EPH-Gestose, Frühgeburtsbestrebungen, Diabetes, Infektionserkrankungen und Bakteriurie. Die häufigste Komplikation stellte die EPH-Gestose dar. In den ersten beiden Lebenstagen wurden signifikant niedrigere Fibrinogenkonzentrationen gemessen, wenn eine Ridikoschwangerschaft vorlag. Am dritten und vierten Tag war die Differenz nicht mehr nachzuweisen. Wahrscheinlich wurde durch die hypoxische Stoffwechsellage das Gerinnungssystem und sekundär die Fibrinolyse aktiviert. Die entstehenden Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte stören die Bestimmung nach Clauss (37) und führen zu falsch erniedrigten Konzentrationen.
Betrachtet man die Dynamik der Inhibitoren und Aktivatoren, so zeigen die Fibrinogenkonzentrationen sowie die Aktivitäten des Heparins, Antithrombin III und die Vitamin K-abhängigen Faktoren am dritten Tag ihren stärksten Anstieg. Dies kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß der gesteigerte Umsatz der Inhibitoren und Aktivatoren durch belastende Einflüsse unter der Geburt und im Schwangerschaftsverlauf, der in den ersten beiden Tagen noch deutlich nachzuweisen ist, abgeschlossen ist. Die vermehrte Neuproduktion macht sich durch erhöhte Faktorenaktivitäten am 3. Tage bemerkbar. Die gemessenen Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, IX, X, XI und XII stimmten mit den Werten überein, die in der Literatur angegeben werden.

Im einzelnen wurden folgende Werte für die Faktoren ermittelt:
(Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung)

Tag		1	2	3	4	5	6
F I	mg %	208 ± 67	197 ± 33	248 ± 44	240 ± 44	250 ± 44	231 ± 40
F II	%	41,4 ± 17,1	41,1 ± 10,0	55,1 ± 12,0	56,0 ± 8,8	53,7 ± 9,4	58,9 ± 13,9
F V	%	53,9 ± 17,5	55,6 ± 17,7	60,6 ± 15,5	68,8 ± 15,5	66,1 ± 17,1	65,1 ± 13,6
F VII	%	46,1 ± 22,6	47,3 ± 13,5	65,0 ± 16,5	65,9 ± 15,7	61,8 ± 19,9	63,7 ± 13,2
F IX	%	30,9 ± 21,6	36,3 ± 9,9	50,2 ± 12,5	42,5 ± 10,0	36,5 ± 6,6	32,1 ± 8,5
F X	%	36,9 ± 24,3	35,2 ± 17,6	40,4 ± 18,8	40,9 ± 21,3	36,0 ± 8,0	53,6 ± 19,4
F XI	%	34,3 ± 11,8	37,7 ± 6,5	46,0 ± 7,9	50,7 ± 8,2	48,7 ± 13,4	46,8 ± 7,1
F XII	%	39,1 ± 17,6	34,9 ± 7,9	33,4 ± 14,6	33,7 ± 16,7	40,6 ± 17,5	35,4 ± 10,8

Übereinstimmend mit Untersuchungen von Göbel und Mitar - tern (62) wurde keine Aktivitätsabnahme der Vitamin K-abhängigen Faktoren in der ersten Lebenswoche beobachtet. Der in der älteren Literatur angegebene Abfall der Vitamin K-abhängigen Faktoren ist durch einen Kalorienmangel zu erklären, der durch frühzeitige Fütterung zu vermeiden ist.
Die Faktoren I, II, V, VII, X und XI sowie Antithrombin III steigen in den ersten sechs Lebenstagen leicht an.
Die mit dem chromogenen Substrat S-2251 gemessene Anti - in-Aktivität lag gering unter dem Erwachsenenwert.

Antiplasminaktivität in Mittelwert ± Standardabweichung

Tag	1	2	3	4	5	6
%	95,1 ± 25,8	78,1 ± 22,6	102,2 ± 28,0	97,1 ± 21,2	93,5 ± 29,3	94,6 ± 12,7

Auffallend ist die Streuung der Einzelwerte an den ersten fünf Tagen. Perinatal belastende Einflüsse zeigten keinen nachweisbaren Effekt auf die Aktivität des Antiplasmins und konnten auch nicht die starke Streuung der Einzelwerte erklären.

Heparinähnliche Aktivität war nur in den Fällen eines intrauterinen Stresses nachweisbar. Eine Angabe der Mittelwerte ist nicht sinnvoll, deshalb wird darauf verzichtet.

Antithrombin III wurde mit dem chromogenen Substrat S-2238 und der Immundiffusionsplatte nach Mancini bestimmt. Beide Methoden lieferten etwa um die Hälfte erniedrigte Werte im Vergleich zum Erwachsenen.

Antithrombin III in Mittelwert ± Standardabweichung

Tag	1	2	3	4	5	6
AT III %	48,9 ± 12,1	50,0 ± 13,7	63,0 ± 19,2	57,2 ± 19,4	61,2 ± 11,8	62,8 ± 11,6
AT III mg/dl	18,1 ± 5,7	16,7 ± 4,1	20,4 ± 4,8	19,0 ± 2,6	20,5 ± 5,5	20,8 ± 5,3

Vergleicht man die beiden angewandten Methoden, so ergibt sich eine signifikante Korrelation mit jedoch kleinerem Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}36$. Berücksichtigt man nur die Fälle mit guter Blutabnahme, so verbessert sich die Korrelation und erreicht ein r von 0,47.
Bei schlechter Blutabnahme besteht überhaupt keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Werten. Diesen Befund und die signifikante Korrelation zwischen der Faktoren I, II, V, VII, X und XII lassen auf einen vermehrten Umsatz in den ersten Lebenstagen schließen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABALLI, A.J., DE LAMERENS, S.: Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy Pediatr. Clin North Am. 9: 785 (1962)

2. ABALLI, A.J.: The Action of Vitamin k in the Neonatal Period Southern Med. J. 58: 48 (1965)

3. ABALLI, A.J.: Hemorrhagic disease of the newborn Pediatric Annals, 3: 35 (1974)

4. ABALLI, A.J. LOPEZ BANUS, V. DE LAMERENS, S. and ROZENGVAIG, S.: Coagulation Studies in the Newborn Period: IV. Deficiency of Stuart-Prower-Factor as a Part of the Clotting defect of the Newborn Amer. J. Dis. Child. 97: 549 (1959)

5. ABILDGAARD, U.: Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21: 89 (1968)

6. ACEVEDO, G. MAURER, A.M.: The capacity for removal of erythrocytes cotaining Heinz bodies in premature infants and patients following splenectomy J. Pediat. 63: 61 (1963)

7. ALTSTATT, L.B. DENNIS, L.H. SUNDELL, H. MALAN, A. HARRISON, V.: Disseminated intravascular coagulation and hyaline membrane disease Biol. Neonate, 19: 227 (1971)

8. APPLEYARD, W.J. and COTTOM, D.G.: Effect of Asphyxia on Thrombotest Values in low Birthweight Infants Arch. Dis. Child 45: 705 (1970)

9. ASTRUP, T. and DARLING, S.: Measurement and Properties of Antithrombin Acta Physiol. Scand. 4: 293 (1942)

10. AURELL, L.
FRIBERGER, P.
KARLSSON, G.
CLAESON, G.:
A new sensitiv and highly specific Chromogenie peptide substrate for factor Xa
Thromb. Res. 11: 595
(1977)

11. BARTHELS, M.
und POLIWODA, H.:
Gerinnungsanalysen
Georg Thieme Verlag Stuttgart
(1975)

12. BELLER, F.:
Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen
Leipzig: Barth
(1957)

13. BELLER, F.
DOUGLAS, G.
and EPSTEIN, M.:
The fibrinolytic enzyme system in the newborn
Amer. J. Obstet. Gynec 96: 977
(1966)

14. BERGGREN, T.:
Die Entwicklung der chromogenen Substrate
1. Coatest Symposion, Frankfurt
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York
(1977)

15. BETTELHEIM, F.R.
and BAILEY, K.:
The Products of the Action of Thrombin on Fibrinogen
Biochem. Biophys. Acta, 9: 578
(1952)

16. BIGGS, R.
DENSOR, K.W.E.
AKMAN, N.
BORRET, R.
and HADDEN, M.:
Antithrombin III, Antifactor Xa and Heparin
Brit. J. Haema. 19: 283
(1970)

17. BILAND, L.
DUCKERT, F.:
Coagulation facters of the newborn and his mother
Thrombosis et diathesis Haemorrhagica
Stuttgart 29: 644
(1973)

18. BLEYER, WA.
HAKAMI, N.
SHEPARD, TH.:
The development of hemostatis in the human fetus and newborn infant
J. Pediatr. 79: 838
(1971)

19. BLOMBÄCK, M.
BLOMBÄCK, B.
OLSSON, P.
SVENDSEN, L.:
The assay of antithrombin using a synthetic chromogenic substrate for thrombin
Throm. Res. 5: 621
(1974)

20. BLOMBÄCK, B.
BLOMBÄCK, M.
OLSSON, P.
SVENDSEN, L.
ABERG, G.:
Synthetic peptides with anticoagulant and vasodilating activity
Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 107: 59
(1969)

21. BLOMBÄCK, B.
BLOMBÄCK, M.
OLSSON, P.:
Studies on Thrombin inactivation in normal plasma, serum and plasma fractions, and its relation to Heparin
Thromb. Diathes. haemorrh. 9: 368
(1973)

22. BLOMBÄCK, B.
BLOMBÄCK, M.
GRÖNDAHL, N.J.
HOLMBERG, E.:
Studies on fibrinopeptides from primates
Acta Chem. Scand. 19: 1788
(1965)

23. BREDDIN, H.K.:
Chromogene Substrate im Gerinnungslaboratorium
Verhandlungsbericht der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung über die 22. Tagung in Frankfurt am Main, Februar 1978
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York S. 209
(1978)

24. BRINKHAUS, K.M.
SMITH, H.P.
WARNER, E.D.
and SEEGERS, W.H.:
Inhibition of blood clotting: Unidentified substance with acts in conjunction with heparin to prevent conversion of prothrombin into thrombin
Am. J. Physiol. 125: 638
(1939)

25. BRÖSTER, H.:
Über das Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren und -Inhibitoren in Plasma und Serum von Neugeborenen und Säuglingen
Fortschr. Med. 83: 687
(1965)

26. BUCHANAN, G.R.:
Neonatal Coagulation: Normal Physiology and Pathophysiology
Clinics in Haemotology 7 (1): 85
(1978)

27. BURSTEIN, M.:
Sur l'inactivation de la thrombine par le plasma hépariné C The inactivation of thrombin by heparinated plasma)
Arch. internat. pharm. dyn. 101 (3): 285
(1955)

28. BURSTEIN, M.
LEWI, S.
und WALTER, P.:
Sur L'éxistence du fibrinogene foetal
Sang 25: 102
(1954)

29. CADE, J.F.
HISH, J.
MARTIN, M.:
Placental barrier to coagulation factors: Its relevance to the coagulation defect at birth and to haemorrhage in the newborn
Brit. med. J. II: 281
(1969)

30. CHADD, A.M.:
The Coagulation Status of the Neonate
7th Europ. Conf. Microcirculation, Aberdeen 1972, Part II
Bibl. anat. 12: 77 Karger, Basel
(1973)

31. CHADD, A.M.:
Disseminated intravascular coagulation and coagulation defects of the newborn
Arch. Dis. Child. 46: 721
(1971)

32. CHADD, A.M.:
ELWOOD, P.C.
GRAY, O.P.
MUXWORTHY:
Coagulation defects in hypoxie full-term newborn infants
Brit. Med. J., IV: 516
(1971)

33. CHESSELLS, J.M.:
The significance of fibrin degradation products in the blood of normal infants
Biol. Neonate, 17: 219
(1971)

34. CHESSELS, JM.
HARDISTY, R.M.:
Bleeding problems in the newborn infant
Prog. Hemostasis Thromb: 333
(1974)

35. CHESSELLS, J.M.
WIGGLESWORTH, J.S.:
Secondary haemorrhagic disease of the newborn
Arch. Dis. Child. 45: 539
(1970)

36. CLAESON, G.
AURELL, L.
KARLSSON, G.
FRIBERGER, P.:
Substrate Structure and Activity Relationship
Neue Methoden der Gerinnungsanalyse mit chromogenen Substraten
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Titisee, Breisgau Juli 1976, de Gruyter Berlin
(1976)

37. CLAUSS, A.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung von Fibrinogen
Acta Haematol. 17: 237
(1957)

38. COATEST HEPARIN:
Determination of Heparin in plasma
Kabi Diagnostica S-11287 Stockholm
Sweden

39.	COLLEN, D.:	Identification and some properties of a new fast-Reacting Plasma Inhibitor in Human Plasma Eur. J. Biochem. 69: 209 (1976)
40.	COLLEN, D. DECOCK, F. VERSTRAETE, M.:	Immunochemical distinction between antiplasmin and alphan-antitrypsin Thrombosis Research 7: 245 (1975)
41.	CORRIGAN, J.J. SELL, E.J. PAGEL, C.:	Hageman factor and disseminated intravascular coagulation (DIC) in newborns and rabbits Pediatr. Res. 11: 916 (1977)
42.	CRAWFORD, G. DOUGLAS, A.S.:	Heparin and its current therapeutic Role: Recent Advances in Blood Coagulation. Ed. by L. Poller, Chrchill Livingstone, Edinburgh, London and New York (1977)
43.	CZERNY, A. KELLER, A.:	Des Kindes Ernährung Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie Band I: 1 (1923)
44.	DEYKIN, D.:	The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation New England Journal of Medicine 283: 636
45.	EDY, J. DE COCK, F. COLLEN, D.:	Inhibition of plasma by normal and antiplasmin-depleted human plasma Thromb. Res. 8: 513 (1976)
46.	EGEBERG, D.:	Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia Thromb. Diath. Haemorrh. 13: 516 (1965)
47.	EGEBLAD, K.:	Inhibitors of Fibrinolysis The Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation (1967)
48.	EKELUND, H. HEDNER, U. and NILSSON, J.:	Fibrinolysis in newborns Acta paediat, Uppsala 59: 33 (1976 b)
49.	EKELUND, H.:	Fibrinolysis in the first year of life Acta Paediat. Srand. 61: 5 (1972)

50. EKELUND, H.
FINNDTROM, D.:
Fibrinolysis in pre-term infants and in infants small for gestational age
Acta Paediater. Scand. 61: 185
(1972)

51. EKELUND, H.
PANDOLFI, M.
ÖSTBERG, G.:
Fibrinolytic activity in Lung tissue from neonates with hyaline membrane disease
Acta paediat. Scand. 62: 149
(1973)

52. FELTEN, Av.-
STRAUB, P.W.:
Coagulation studies of cord blood, with special reference to "fetal fibrinogen"
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
22: 273
(1969)

53. FOLEY, M.E.
CLAYTON, J.K.
MC NICOL, G.P.:
Haemostatic mechanismus in maternal, umbilical vein and umbilical artery blood at the time of delivery
Br. J. Obsted. Gynaecol 84: 81
(1977)

54. FRIBERGER, P.
KNÖS, M.
AURELL, L.
CLAESON, G.:
Methods for Determination of Plasmin, Antiplasmin and Plasminogen by Means of Substrate S-2251#
Haemostasis 7: 138
(1978)

55. GALANAKIS, D.K.
and MOSESSON, M.W.:
Evaluation of the role of in vivo proteolysis (fibrinogenolysis) in prolonging the thrombin time of human umbilical cord fibrinogen
Blood, 48: 109
(1976)

56. GERENDAS, M.
zitiert nach
BANG, N.K.
BELLER, F.K.
DEUTSCH, E.
MAMMEN, E.F.:
Thrombosis and bleeding disorders Theory and Methods
Georg Thieme Verlag, Academie Press
(1971)

57. GMÖR, J.P.
FELTEN, A.v.
STRAUB, P.W.:
Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelschnurblut
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
23: 347
(1970)

58. GÖBEL, U.
RIECH, P.:
Partielle Thromboplastinzeit, Thromboplastinzeit, Fibrinogen, Thrombinzeit und Thrombocytenzahl bei gesunden und kranken Neugeborenen
Msch. Kinderheilkunde 120: 484
(1972)

59. GÖBEL, U.
PETRICH, CH.
and SCHMIDT, E.:
Prothrombin, Akzelerin und Kovertin bei gesunden und kranken Neugeborenen
Helv. paediat. Acata 28: 291
(1973)

60. GÖBEL, U.
TRIEBEL, A.
PETRICH, C.
VON VOSS, H.:
Alpha$_1$-Antitrypsin and Alpha$_2$-Macroglobulin in Newborn Infants
Eur. J. Pediatr. 129: 125
(1978)

61. GÖBEL, U.:
Erworbene Gerinnungsstörungen im Kindesalter
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
(1977)

62. GÖBEL, U.
SONNENSCHEIN-KOSENOW, S.
SCHMIDT, E.:
Perinatale Einflüsse auf die Blutgerinnung von gesunden Neugeborenen unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung und der Vitamin K-Prophylaxe
Fortschr. Med. 96 (18): 962
(1978)

63. GÖBEL, U.
VON VOSS, H.
PETRICH, CHR.
JÜRGENS, H.
OLIVEN, A.:
Etiopathology and Classification of Acquired Coagulation Disorders
Klin. Wochenschr. 57: 81
(1979)

64. GROSSMANN, B.J.
HEYN, R.M.
ROSENFELD, J.H.:
Coagulation studies in the newborn infant
Pediatrics 9: 182
(1952)

65. GUGLER, E.:
Blutgerinnungsstörungen beim Neugeborenen
Pädiat. Fortbildk. Praxis, 41: 262
Karger, Basel
(1975)

66. HARPEL, P.C.
ROSENBERG, R.D.:
alpha$_2$-macroglobulin and antithrombin heparin cofactor: modulators of hemostatic and inflammatory-reactions
Prog. Hemostasis. Thromb. 3: 145
(1976)

67. HARMS, D.:
Grundlagen einer pathologisch-anatomischen Diagnostik der Verbrauchskoagulapathie
Blut Band XXIII - 5: 261
(1971)

68. HARMS, D.:
Praktisch wichtige Syndrome disseminierter intravaskulärer Koagulation
Med. Welt. 22/15: 2024

69. HARDAWAY, R.:
Syndromes of disseminated intravascular coagulation
Thomas, Springfield
(1966)

70. HATHAWAY, W.E.
HENDERSON, B.J.:
Effect of hypoxia on coagulation factors in the newborn dog
Biol. Neonat Basel 13: 26
(1968)

71. HATHAWAY, W.E.
MULL, M.M.
PECHET, G.S.:
Disseminated intravascular coagulation in the newborn
Pediatrics 43: 233
(1969)

72. HATHAWAY, W.:
Coagulation problems in the newborn infant
Pediat. Clin. N. Amer. 17: 929
(1970)

73. HATHAWAY, W.E.:
The bleeding newborn
Seminars in Hematology, 12: 175
(1975)

74. HATHAWAY, W.E.
NEUMANN, L.
BORDEN, C.A.
JACOBSON, L.:
Immunologic studies of antithrombin-III-heparin cofactor in the newborn
Thrombos. Haemostas. (Stuttg.) 39: 624
(1978)

75. HAUPT, H.:
Untersuchungen über die Ursachen der Blutungskrankheiten des Neugeborenen
Münch. med. Wschr. 104: 2030
(1962)

76. HAUPT, H.:
Untersuchungen über den Einfluß perinataler Störungen auf das Blutgerinnungssystem des Neugeborenen
Z. Kinderheilk. 89: 180
(1964)

77. HAUPT, H.:
Untersuchungen zur Blutgerinnungsstuation des Neugeborenen
I. über die Bedeutung eines "physiologischen Vitamin K-Mangels" für die Gerinnungsverhältnisse des Neugeborenen
Z. Kinderheilk. 102: 136
(1968)

78. HAUPT, H.:
Untersuchungen zur Blutgerinnungssituation des Neugeborenen:
II. Der physiologische postnatale Gerinnungsfaktorenabfall des Neugeborenen und seine Ursachen
Z. Kinderheilk. 102: 146
(1968)

79. HAUPT, H.:
Pathogenese des hämorrhagischen Syndroms Neugeborener
Med. Klin. 67: 245
(1972)

80. HAUPT, H.:
Einwirkung pränataler Hypoxie auf das Gerinnungssystem des Neugeborenen
Z. Kinderheilkunde 113: 185
(1972)

81. HEDNER, V.:
NILSSON, J.M.:
Antithrombin III in a Clinical Material
Trombosis Res. 3: 631
(1973)

82. HILGARTNER, M.W.
SMITH, C.H.:
Plasma thromboplastin antecedent (factor XI) in the neonate
J. Pediat. 66: 747
(1965)

83. CORRIGAN, J.
SELL, E.
PAGEL, C.:
Hagemann factor and disseminated intravascular coagulation (DIC) in newborns and rabbits
Pediat. Res. II: 916
(1977)

84. JENSEN, A.H.
JOSSO, F.
ZAMET, P.:
Evolution of Blood Clotting Factor Levels in Premature infants during the first 10 days of life: A Study of 96 Cases with Comparison Between Clinical Status and Blood Clotting Factor Levels
Pediat. Res. 7: 638
(1973)

85. JORPES, J.E.:
Heparin. In: Handbuch für Experimentelle Pharmakologie Bd. XXVII: Antikoagulation
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1971)

86. JÜRGENS, H.
GÖBEL, U.
BÖKELMANN, J.
VON VOSS, H.
WAHN, W.:
Coagulation Studies on Umbilical Arterial and Venous. Blood from Normal Newborn Babies
Eur. J. Pediatr. 131: 199
(1979)

87. JÜRGENS, H.
VON VOSS, H.
GÖBEL, U.:
Die Bestimmung von Inhibitoren der Hämostase mit chromogenen Substanzen
Klin. Pädiat. 192: 330
(1980)

88. KABUS, K.:
LANGNER, H.
KÜNZER, W.:
Thrombelastographische Untersuchungen bei Kindern der verschiedenen Altersstufen
Z. für Kinderheilkunde 101: 104
(1967)

89. KARPATKIN, M.:
Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation
Pediatric Clinics of North America 18 (1): 23
(1971)

90. KATO, K.
and PONCHER, H.G.:
The Prothrombin in the blood of newborn mature and immature infants
J. Amer. Med. Assoc. 114: 749
(1940)

91. V. KAULLA, E.:
Antithrombin III and disease
Am. J. Clin. Pathol. 48: 69
(1967)

92. KIRSCH, W.
BÖTTNER, M.
WENZEL, E.:
Diagnostische und therapeutische Probleme der Verbrauchskoagulopathie bei Schock, Sepsis und neonataler Hypoxie
Mschr. Kinderheilk. 125: 621
(1977)

93. KLEIN, P.D.
SEEGERS, W.H.:
The nature of plasma antithrombin activity
Blood 5: 742
(1950)

94. KOLLER, F.:
The physiological function of heparin.
Thrombosis et Diathesis haemorrhagica, 33: 17
(1974)

95. KÜNZER, W.:
Fetales Fibrinogen
Klin. Wschr. 39: 536
(1961)

96. KÜNZER, W.:
Fetales Fibrinogen 2. Mitt.
Klin. Wschr. 40: 478
(1962)

97. KÜNZER, W.:
Fetales Fibrinogen 3. Mitt.
Klin. Wschr. 41: 227
(1963)

98. KÜNZER, W.:
Zur Physiologie der Blutgerinnung bei Neugeborenen. Zwei Vorlesungen
Stuttgart: Thieme
(1963)

99. KÜNZER, W.:
GERSTENKORN, W.
KRÜSSELMANN, W.:
Zum Verhalten der Blutgerinnung am ersten Lebenstag
Ann. paediat. Basel 202: 6
(1964)

100. KÜNZER, W.
SCHULZ, P.:
Zur altersabhängigen Aktivität von Plasma-Thromboplastin-Antecedent
Ann. paediat. (Basel) 205: 155
(1965)

101. KÜNZER, W.:
Zur Problematik der perinatalen Blutungsübel
Dtsch. med. Wschr. 91: 793
(1966)

102. KÜNZER, W.:
Die Blutgerinnung bei Neugeborenen und ihre Störungen
Klin. Wschr. 80: 150
(1968)

103. KÜNZER, W.:
Klin. Wschr. 49: 1
(1971)

104. KÜNZER, W.:
Die Blutgerinnung bei Neugeborenen und ihre Störungen
Pädiat. Fortbildk. Praxis 31: 61
(1971)

105. KURKCOUGLU, M.
MC ELFESH, A.E.:
The Hagemanfactor Determination of the concentration during the neonatal period and presentation of a case of Hageman-factor dificiency
J. Pediat 57: 61
(1960)

106. LANDBECK, G.:
Die Blutstillung
In H. Wiesener: Einführung in die Entwicklungsphysiologie des Kindes
Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg
(1964)

107. LANDBECK, G.:
Blutstillung bei Neugeborenen und Frühgeborenen
Handbuch der Kinderheilkunde, Band I, 2: 456
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
(1971)

108. LANDBECK, G.:
Perinatale Blutungssymptome
Handbuch der Kinderheilkunde, Band I, 2: 473
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
(1971)

109. LANZKOWSKY, P.
JOFFE, M.
LEVY, M.B.
NOSSEL, H.
MIBASHAN, R.:
Coagulation studies in mothers and health neonales, with an interracial survey of clotting factors in the newborn
S. Afr. Med. J. 41: 1039
(1967)

110. LANE, L.J.
BIGGS, R.:
The Natural Inhibitors of Coagulation: Antithrombin III, Heparin Cofactor and Antifactor XA
Recent Advances in Blood Coagulation
Number two
Churchill Livingstone
Edinburgh, London and New York S. 123
(1977)

111. LASCH, H.G.
RODRIQUEZ-ERDMANN, F.
SCHIMPF, K.:
Antithrombin III und Anti-Blutthrombokonase bei experimenteller Verbrauchskoagulopathie
Klin. Wochenschr. 39: 645
(1961)

112. LASCH, H.
HEENE, D.
HUTH, K.
SANDRITTER, W.:
Pathophysiology, clinical manifestation and therapy of consumption coagulopathy
Amer. J. Cardiol. 20: 381
(1967)

113. LECHNER, K.
DEUTSCH, E.:
Eine einfache Methode zur Herstellung von menschlichem Faktor-VII-Mangel-plasma
Thromb. Diath. Haemorrhag. 18: 252
(1967)

114. LOELIGER, A.
HERS, J.F.:
Chronic antithrombinaemia (antithrombin V) with haemorrhagic Diathesis in a Case of Rheumatiod Arthritis with Hypergammaglobulinaemia
Thromb. Diath. Haemorrhag. 1: 499
(1957)

115. LYTTLETON:
Biophysical Studies on Thrombin and Antithrombin and the Kinetics of their Reaction
Thesis for the degree of Ph.D. in the University of London
(1950)

116. LYTTLETON, J.W.:
The antithrombin activity of human plasma
Biochemical Journal, 58: 8
(1954)

117. MAHASANDANA, C.
HATHAWAY, W.E.:
Circulating anticoagulants in the newborn
Pediatr. Res. 7: 670
(1973)

118. MANCINI, G.
CARBONAD, A.D.
HEREMANS, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by singel radial immunodiffusion
Immunochemistry 2: 235
(1965)

119. MARGOLIN, F.G.
KANTOR, N.M.:
Hemorrhagic Disease of the Newborn
Clinical Pediatrics
(1972)

120. MARGOLIUS, A.
JACKSON, D.P.
RATNOFF, O.D.:
Circulating anticoagulants. a study of 40 cases and a review of the Literature
Medicine, 40: 145
(1961)

121. MARX, R.:
Antithrombin III: praktische Bedeutung und neues therapeutisches Prinzip
Therapiewoche 31: 4295
(1981)

122. MC KAY, D.:
Disseminated intravascular coagulation An intermediary mechanism of disease
Hoeber, New York
(1964)

123. MONKHOUSE, F.C.
FRANCE, E.S.
SEEGERS, W.H.:
Studies on the antithrombin and heparin cofactor activities of fraction adsorbed from plasma by aluminium hydroxide
Circulation Research, 3: 397
(1955)

124. MONKHOUSE, F.C.
CLARKE, D.W.:
Further studies on the purification of antithrombin and heparin cofactor
Ca. J. Biochem. Physiol. 35 (6): 373
(1957)

125. MONKHOUSE, F.C.
MILOJEVIC, S.:
The inactivation of antithrombin by ether: evidence against the existence of antithrombin IX
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 43: 819
(1965)

126. MONKHOUSE, F.C.:
Blood Clotting Enzymology
In: W.H. Seegers, ed.
Academic Press, New York, London
S. 323
(1967)

127. MOROI, M.
AOKI, N.:
Isolation and characterization of alpha$_2$-plasmin inhibitor from huma plasma. A novel proteinase inhibitor which inhibits activator-induced clot lysis
J. Biol. Chem. 25 (19): 5956
(1976)

128. MÖLLERTZ, S.:
Different Molecular Forms of Plasminogen and Plasmin Produced by Urokinase in Human Plasma and their Relation to Protease Inhibitors and Lysis of Fibrinogen and Fibrin
Biochem. J. 143: 273
(1974)

129. MÖLLERTZ, S.
CLEMMENSEN, J.:
The primary inhibitor of Plasmin in Human Plasma
Biochem. J. 159: 545
(1976)

130. MULLER, A.D.
VAN DOORM, J.M.
HEMKER, H.C.:
Heparin-like inhibitor of blood coagulation in normal Newborn
Nature 267: 616
(1977)

131. MUNTEAN, W.
MÖLLER, W.D.:
Gerinnungsuntersuchungen aus Kapillarblut bei Neugeborenen
Helv. paediat. Acta 31: 149
(1976)

132. MUNTEAN, W.:
Erworbene Gerinnungsstörungen in der Padiätrie
Der Kinderarzt 9 (7):
(1978)

133. NEUMANN, L.L.
HATHAWAY, W.E.
Clarke, S.
BORDEN, C.:
Antithrombin III Levels in term and preterm newborn infants
Clinical Research, 22: 226 A.
(1974)

134. NIELSEN, N.C.: Coagulation and Fibrinolysis in normal women immediately post partum and in Newborn Infants
Acata obst. et gynec. scandinar 48: 371
(1969)

135. NIEWIAROWSKI, S.
KOWALSKI, E.: A new anticoagulant derived from fibrinogen
Rev. hēmat, Par. 13 (3): 320
(1958)

136. NOREN, E.C.
KRETZSCHMAR, G.
TEGER-NILSSON: Prothrombin in Newborn and during the first Year of life
Acta Paediat. Scand. 60: 269
(1971)

137. NOSSEL, H.L.
LANZKOWSKY, P.
LEVY, S.
MIBASHAN, R.S.
HANSEN, J.D.L.: A study of coagulation factor levels in Women during Labour and in their newborn infants
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 16: 185
(1966)

138. ØDEGARD, O.R.
LIE, M.
ABILDGAARD, U.: Heparin cofactor activity measured with an amidolytic method
Thromb. Res. 6: 287
(1975)

139. ØODEGARD, O.R.: Evaluation of an amidolytic heparin cofactor assay method
Thromb. Res. 7: 351
(1975)

140. ØDEGARD, D.R.
ABILDGAARD, U.: Determination of antithrombin III and antifactor Xa activity; in Witt New methods for the analysis of coagulation using chromogenic substrates
S: 123 de Gruyter, Berlin
(1977)

141. ØDEGARD, D.R.:
ABILDGAARD, U.: Antithrombin III: Critical Review of assay Methods
Haemostasis 7: 127
(1978)

142. ØDEGARD, D.R.
LIE, M.: On Use of Chromogenic Substrates for Studies of Coagulation Inhibitors
Haemostasis 7: 121
(1978)

143. PHILLIPS, L.L.
SKRODELIS, V.: A comparison of the fibrinolytic enzyme system in maternal and umbilical-cord blood
Pediatrics 22: 715
(1958)

144. PLUM, P.: Factors influencing the Prothrombin Cotents of the Blood in Newborn Children. Transactions of the Six International Congress of Pediatries, Zürich 1950, S. 82 (1950)

145. PITNEY, W.R.: Disseminated intravacular coagulation Sem Hemat. 8: 65 (1971)

146. POLLER, L.: Recent Advances in Blood Coagulation Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York (1977)

147. QUICK, A.J. HUSSEY, C.V.: Hyperheparinaemia: report of a case Amer. J. Med. Science, 234: 251 (1957)

148. QUICK, A.J.: Hemorrhagic diseases and thrombosis Lea & Febiger, Philadelphia (1966)

149. Quick, A.J.: Bleeding problems in clinical medicine W.B. Saunders, Philadelphia/London/Toronto (1970)

150. RAPAPORT, S.J. SCHIFFMANN, S. PATCH, M.J. WARE, A.G.: A simple specific one-stage assay for plasma thromboplastin antecedent activity J. Lab. Clin. Med. 57: 771 (1961)

151. RATNOFF, O.D.: Blood Coagulation, Hemorrhage and Thrombosis Methods of Study (L.M. Tocantins and L.A. Kazal, eds). Grune and Stratton, New York, London S. 141 (1964)

152. ROKA, L. BLEYL, H.: Gesamtes und aktiviertes Antithrombin III-Wirkung und Nachweis Z. med. Labor-Diagn. 20: 68 (1979)

153. ROSENBERG, R.D. DAMUS, P.S.: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor J. Biol. Chem. 248: 6490 (1973)

154. ROSENBERG, R.D.: Actions and interactions of antithrombin and heparin New Engl. J. of Med. 292: 146 (1975)

155. ROSENBERG, R.D.: Chemistry of the hemostatic mechanism and its relationship to the action of heparin
Fed. Proc. 36: 10
(1977)

156. SALAZAR DE SOUSA, C.: Alterations de la coagulation sauguine chez le nouveau-ne
Pediatrie 9: 787
(1954)

157. SAMARTZIS, E.A. COOK, C.D.: The relationship between age and fibrinolysis activity of serum
Acta paediat. scand. 49: 724
(1960)

158. SCULLY, M.F. KAKKAR, V.V.: Chromogenic Peptide Substrates
Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York
(1979)

159. SCHENK, W.: Besonderheiten und Störungen des Blutgerinnungssystems beim neugeborenen Kind
Hippokrates 4, 41 (4): 472
(1970)

160. SCHETTINI, F. VIOLANTE, N. LAFFANZE, E.: Il factore XI (PTA) nel neonato immaturo
Ital. Biol. Sper. 42: 921
(1966)

161. SCHULTZE, H.E. SCHWICK, G. Laboratoriumsblätter für die med. Diagnostik
Behringwerke A.G. Nr. 3
(1953)

162. SEEGERS, W.H. ANDREWS, E.B.: Note on purification of human prothrombin
Proc. Soc. Exper. Biol., Med. 79: 112
(1952)

163. SEEGERS, W.H. JOHNSON, J.F. FELL, C.: An antithrombin reaction related to prothrombin activation
A. J. of Physiol. 176: 97
(1954)

164. SEEGERS, W.H. SCHRÖER, H. KAGAMI, M. In activation of purified autoprothrombin I with antithrombin
Canad. J. Biochem. 42: 1425
(1964)

165. SEEGERS, W.H. COLE, E.R. HARMISON, C.R. MONKHOUSE, F.C.: Neutralization of autothrombin C activity with antithrombin
Canad. J. Biochem. 42: 359
(1964)

166. SELL, E.J.
CORRIGAN, J.J.:
Platelet counts, fibrinogen concentrations, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestastional age
J. Pediatr. 82: 1028
(1973)

167. SNELLMANN, O.
SYLVEN, B.
JULEN, C.:
Analysis of the Native Heparin-Lipoprotein Complex including the identification of a Heparin complement (Heparin Co-Factor) obtained from Extracts of Tissue Mast Cells
Biochem. Biophys. Acta 7: 98
(1951)

168. SOKAL, G.:
Die Bestimmung der Antithrombinaktivitäten des Plasmas
Acta haemat. 14: 34
(1955)

169. SPEER, R.J.:
HILL, J.M.
MALONEY, M.
ROBERTS, A.:
Haemorrhagic diathesis associated with hyperheparinaemia
J. Lab. Clin. Med. 45: 730
(1955)

170. STEVEN, J.
GROSS, M.D.
STUART, J.M.:
Hemostasis in the Premature Infant
Clin. Perinatol. 4 (2): 259
(1977)

171. STORMORKEN, H.:
A new era in the laboratory evaluation of coagulation and fibrinolysis
Thrombos Haemostas 2: 299
(1976)

172. STRÖDER, J.
KÜNZER, W.:
Gerinnungsstudien bei Kindern
XIII Mitteilung. Antithrombin II und Antithrombin III bei Unreifgeborenen
Ann Paediatrics, 19: 233
(1957)

173. STRÖDER, J.
KÜNZER, W.:
Gerinnungsstudien bei Kindern
Ann. Paediat, Basel 189: 198
(1957 b)

174. SUTHERLAND, J.M.
GLUECK, H.
GLESER, G.:
Hemorrhagic disease of the newborn
Amer. J. Dis. Child. 113: 524
(1967)

175. SUZUKI, S.
WAKE, N.
YOSHIAKI, K.:
New neonatal problems of blood coagulation and fibrinolysis
1. The change of plasmin inhibitor Levels in the newborn infant
J. Perinal. Med. 4: 213
(1976)

176. SUZUKI, S.: Blood coagulation and fibrinolysis of the newborn viewed as obstetrical factors
J. Perinat. Med. 6: 274
(1977)

177. SUZUKI, S.: Blood coagulation and fibrinolysis of the newborn viewed as perinatal factors
II. Fibrinolytic studies in the respiratory distress syndrome of the newborn infant
J. Perinat. Med. 6: 46
(1978)

178. SUZUKI, S.: Studies on coagulation in newborn infants: Liver maturation and Vitamin k procoagulantinhibitor relations
J. Perinat. Med. 7: 229
(1979)

179. SVENDSEN, L.
STOCKER, K.: Determination of protease activities with specifically constructed peptide-p-nitroanilide derivatives
in J. Witt (ed.)
New methods for the analysis of coagulation using chromogenic substrates
Berlin de Gruyter S. 23
(1977)

180. TEGER-NILSSON, A.C.: Antithrombin in infancy and childhood
Acta Paediatr. Scand. 64: 624
(1975)

181. TEIEN, A.N.
LIE, M.
ABILDGAARD, U.: Assay of Heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor Xa
Thromb. Res. 8: 413
(1976)

182. THALER, E.: Antithrombin III - Physiologie und klinische Bedeutung
Die gelben Hefte XIX
(1979)

183. VERGOZ, D.
VIALETTES, T.
PERROT, J.: L'insuffisance hépatique neo natale par anoxie
Sem. Hop. Paris 45: 2321
(1969)

184. VERSTRAETE, M.: Antithrombins
Thromb. Diath. Haemorrhag. Suppl. 20: 385
(1966)

185. VINAZZER, H.: Gerinnungsphysiologie und Methoden im Blutgerinnungslaboratorium
Gustav Fischer Verlag S. 88
(1979)

186. WEFRING, K.W.: Hemmorrhage in the Newborn and Vitamin k Prophylaxis
J. Pediatr. 61: 686
(1962)

187. WEISSBACH, G.
DOMULA, M.
LENK, H.
SCHNEIDER, P.: The Progressive Antithrombin Activity and its Relations to other Factors of the Coagulation System in Newborn
Acta Paediatr. Scand. 67: 555
(1974)

188. WHAUN and OSKI, F.A.: Experience with disseminated intravascular coagulation in a children's hospital
Can. Med. Ass. J. 107: 963

189. WIMAN, B.
COLLEN, D.: Purification an characterization of human antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor in plasma
Eur. J. Biochem 78 (1): 19
(1977)

190. WITT, J.
MÖLLER, H.
KÜNZER, W.: Evidence for the existence of foetal fibrinogen
Thromb. Diath. haemorrh. 22: 101
(1969)

191. WITT, J.
HASLER, K.: Influence of organically bound phosphorus in foetal and adult fibrinogen on the kinetics of the interaction between thrombin and fibrinogen
Biochem. Biophys. Acta 271: 357
(1972)

192. WITT, J.:
MÖLLER, H.: Phosphorus and hexose content in the human foetal fibrinogen
Biochem. Biophys. Acta 221: 402
(1970)

193. WITT, J.: Neue Methoden der Gerinnungsanalyse mit chromogenen Substraten
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie Titisee, Breisgau, West-Germany July 1976
Walter de Gruyter. Berlin-New York
(1977)

194. WITT, J.: Antiplasmin
Aktuelle Diagnostik
Mannheim Bochringer
(1978)

195. WITT, J.: Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse
Verlag Chemie 1 S. 84
(1975)

TABELLARISCHER ANHANG

Datum der Blutentnahme:

Name der Mutter:

Geschlecht des Kindes:

Geburtsgewicht:

Geburtslänge:

Schwangerschaftsdauer (Wochen):

Alter bei Blutentnahme (Tage/Std.):

Geburtsanamnese:

Entbindung:

1. spontan, 2. Vak. Extr., 3. Forceps, 4. Sectio, 5. Wendung,
6. Manualhilfe, 7. man. Extraktion.

Fruchtwasser:

1. klar, 2. blutig, 3. mekoniumhaltig, 4. stinkend,
5. wenig, 6. Hydramnion, 7. Vorz. Blasensprung.

Nabelschnur:

1. normal, 2. Umschlingung, 3. Knoten, 4. Verfärbung,
5. Vorfall, 6. Insertio.

Placenta:

1. normal, 2. zu klein, 3. Pl. praevia, 4. vorz. Lösung,
5. Infarkte.

Apgar Schema:

pH Vene:

pH Art:

Schwangerschaftsanamnese:

1. normal, 2. Gestose, 3. Diabetes, 4. Infektionskrank.,
5. Alkohol, Nicotin, 6. Bakteriurie, 7. Hypertonie,
8. Glukosurie.

Medikamente während Schwangerschaft und Geburt:

Gerinnungsfaktoren:

Heparin	U/ml	Fibrinogen (I)	mg/%
Antiplasmin	%	Prothr. (II)	%
AT III amidolytisch best.	%	Accelerin (V)	%
Faktor (IX)	%	Convertin (VII)	%
Faktor (X)	%	AT III immunologisch best.	mg/dl
Faktor (XI)	%		
Faktor (XII)	%		

Tabelle 1: Ausführliche Darstellung der klinischen Daten

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	alle 6 Tage zusammen	%
Geschlecht:								
männlich:	9	12	6	6	4	3	40	47,6
weiblich:	4	11	6	8	6	9	44	52,6
Entbindung:								
spontan:	9	16	8	10	9	5	57	67,9
Forceps:	2	5	2	1	1	4	15	17,9
Sektio:	2	1	1	3		3	10	11,9
Wendung:		1	1				2	2,3
Fruchtwasser:								
klar:	12	20	11	11	10	12	76	90,5
mekoniumhaltig:	1	2	1	3			7	8,3
blutig:		1					1	1,2
Nabelschnur:								
normal:	9	16	10	10	7	8	60	71,4
Umschlingung:	4	6	2	4	3	4	23	27,4
Knoten:		1					1	1,2
Placenta:								
normal:	11	22	11	13	9	10	76	90,5
Pl. praevia:			1			1	2	2,3
Infarkte:	2	1		1	1	1	6	7,2
Schwangerschafts- und Geburtsanamnese:								
normal:	11	18	8	4	8	9	58	69,0
Gestose:		2	1	3	2	2	10	11,9
Frühgeburts be:		1	1	3			5	6,0
Patholg CTG:			1	1		1	3	3,6
Diabetes:		1		1			2	2,4
Infektions- krankheit:		1					1	1,2
Bakterurie:	1			1			2	2,3
Glukosurie:	1						1	1,2
Nikotin:				1			1	1,2
Beckenendlage:			1				1	1,2

Tabelle 2: Der Einfluß der Entbindung auf die Aktivität der Aktivatoren und der Inhibitoren wurde geprüft durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse.

Tag		1-2	1-2	3-4	3-4	5-6	5-6	
Entbindung		spontan	operativ	spontan	operativ	spontan	operativ	P
Heparinähnliche Aktivität	n	12	7	11	4	10	7	
	X	0,0	0,010	0,017	0,0	0,022	0,002	0,458
	m	0,0	0,026	0,057	0,0	0,059	0,008	
APL	n	12	7	11	4	10	7	
	X	88,0	98,3	105,5	92,8	91,0	98,3	0,837
	m	26,6	29,8	28,5	19,5	28,9	13,9	
AT III amidolytisch best.	n	12	7	11	4	10	7	
	X	55,5	44,0	62,5	56,8	64,1	60,1	0,067
	m	13,2	10,1	16,4	11,9	9,0	10,1	
AT III immunologisch best.	n	12	7	11	4	10	7	
	X	18,2	15,5	20,6	17,6	20,6	20,1	0,131
	m	5,7	1,6	4,2	2,6	5,2	4,7	
F I	n	12	7	11	4	10	7	
	X	205	193	248	244	246	236	0,516
	m	57,8	33,0	40,5	24,6	48,1	39,5	
F II	n	12	7	11	4	10	7	
	X	39,2	38,9	54,3	57,0	53,4	37,0	0,558
	m	14,4	8,3	10,8	6,7	10,2	13,0	
F V	n	12	7	11	4	10	7	
	X	53,7	58,7	69,9	62,9	64,5	64,1	0,875
	m	20,5	15,6	14,0	11,3	14,3	17,6	
F VII	n	12	7	11	4	10	7	
	X	48,0	38,1	64,4	60,5	67,9	63,1	0,208
	m	17,0	12,0	17,9	5,9	17,3	16,5	
F IX	n	12	7	11	4	10	7	
	X	33,1	34,2	43,6	57,8	32,8	30,6	0,229
	m	17,7	12,7	8,6	12,3	6,7	7,1	
F X	n	12	7	11	4	10	7	
	X	32,9	31,8	39,4	45,6	41,8	49,1	0,438
	m	14,8	22,8	18,7	27,0	11,5	15,8	
F XI	n	12	7	11	4	10	7	
	X	36,0	37,1	45,5	52,5	49,0	48,6	0,338
	m	9,3	9,2	4,7	4,7	13,4	4,3	
F XII	n	12	7	11	4	10	7	
	X	36,4	39,1	34,5	25,6	42,7	36,9	0,338
	m	12,3	11,5	14,9	14,0	16,4	11,7	

APL = Antiplasmin
AT III = Antithrombin III
n = Anzahl der Fälle
X = Mittelwert
m = Standardabweichung des Einzelwertes
p = erreichtes Niveau

Tabelle 3: Der Einfluß des "Intrauterinen Stresses" auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren wurde geprüft durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse.

Tag		1-2	1-2	3-4	3-4	5-6	5-6	
Intrauterin-er Stress		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	P
Heparinähnliche Aktivität	n	9	10	9	6	13	4	
	X	0,00	0,007	0,000	0,031	0,002	0,052	0,010
	m	0,00	0,022	0,000	0,077	0,005	0,092	
APL	n	9	10	9	6	13	4	
	X	85,7	97,2	106,3	95,6	91,5	102,0	0,636
	m	15,9	34,8	30,5	19,5	23,0	27,6	
AT III amidolytisch	n	9	10	9	6	13	4	
	X	55,5	47,5	62,5	58,8	61,1	66,8	0,118
	m	14,3	11,4	18,5	9,1	10,2	5,0	
AT III immunologisch	n	9	10	9	6	13	4	
	X	18,1	16,3	21,0	18,0	20,8	19,0	0,599
	m	5,4	4,1	3,9	3,8	5,1	4,0	
F I	n	9	10	9	6	13	4	
	X	196	203	258	229	243	240	0,555
	m	64,5	33,9	40,4	20,8	42,7	54,3	
F II	n	9	10	9	6	13	4	
	X	41,2	37,2	55,4	54,3	53,5	59,5	0,933
	m	15,2	9,3	11,2	8,0	8,0	19,7	
F V	n	9	10	9	6	13	4	
	X	60,5	51,0	65,4	71,9	60,9	75,3	0,432
	m	20,5	16,2	11,1	16,4	14,4	14,0	
F VII	n	9	10	9	6	13	4	
	X	45,7	43,2	63,9	62,5	62,3	77,5	0,439
	m	19,7	12,2	15,7	16,7	15,9	15,0	
F IX	n	9	10	9	6	13	4	
	X	33,6	33,4	48,3	46,0	31,9	31,8	0,812
	m	16,1	16,1	7,0	16,5	6,6	8,3	
F X	n	9	10	9	6	13	4	
	X	36,7	28,7	37,4	46,5	42,3	52,8	0,464
	m	14,4	19,9	19,6	21,8	14,3	6,3	
F XI	n	9	10	9	6	13	4	
	X	36,9	36,0	45,4	50,3	49,2	47,5	0,778
	m	10,2	8,4	6,0	3,3	11,6	5,5	
F XII	n	9	10	9	6	13	4	
	X	36,4	38,3	26,4	40,7	38,5	46,3	0,053
	m	12,2	11,9	14,2	11,9	15,4	10,8	

APL = Antiplasmin
AT III = Antithrombin III
n = Anzahl der Fälle
X = Mittelwert
m = Standardabweichung des Einzelwertes
p = erreichtes Niveau

Tabelle 4: Der Einfluß des Schwangerschaftsverlaufs auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren wurde geprüft durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse.

Tag		1-2	1-2	3-4	3-4	5-6	5-6	
Schwangerschaft		Normal	Risiko	Normal	Risiko	Normal	Risiko	P
Heparin	n	13	6	9	6	13	4	
	X	0,005	0,0	0,021	0,0	0,018	0,0	0,220
	m	0,019	0,0	0,063	0,0	0,052	0,0	
APL	n	13	6	9	6	13	4	
	X	93,5	88,2	108,4	92,6	96,8	84,6	0,173
	m	21,6	39,6	27,4	24,0	25,2	16,6	
AT III amidolytisch	n	13	6	9	6	13	4	
	X	53,0	47,4	58,6	64,7	63,1	60,4	0,846
	m	14,1	11,1	18,3	8,9	9,6	10,0	
AT III immunologisch	n	13	6	9	6	13	4	
	X	16,6	18,3	20,4	18,8	21,0	18,1	0,474
	m	5,3	2,9	4,3	3,6	4,3	6,3	
F I	n	13	6	9	6	13	4	
	X	213	172	245	248	252	248	0,042
	m	53,2	24,8	45,3	18,9	43,9	23,9	
F II	n	13	6	9	6	13	4	
	X	42,3	32,0	54,1	56,3	56,3	50,4	0,176
	m	13,2	6,1	11,0	8,2	11,7	9,4	
F V	n	13	6	9	6	13	4	
	X	56,6	55,3	68,4	67,4	59,6	79,8	0,277
	m	21,3	11,9	14,8	12,0	11,1	18,0	
F VII	n	13	6	9	6	13	4	
	X	46,2	40,4	61,1	66,7	66,8	63,0	0,785
	m	16,4	14,9	18,1	11,2	17,4	15,5	
F IX	n	13	6	9	6	13	4	
	X	36,2	27,8	47,2	47,7	33,5	26,5	0,183
	m	15,5	15,7	8,7	15,4	6,5	4,7	
F X	n	13	6	9	6	13	4	
	X	34,1	29,1	35,3	49,7	43,6	48,6	0,369
	m	12,8	26,4	10,2	29,0	13,8	13,4	
F XI	n	13	6	9	6	13	4	
	X	37,8	33,3	46,3	49,0	49,6	46,3	0,523
	m	9,4	7,9	5,6	5,7	11,7	4,3	
F XII	n	13	6	9	6	13	4	
	X	36,2	40,1	30,0	36,0	42,1	34,5	0,813
	m	11,7	12,4	16,1	12,6	16,1	6,0	

APL = Antiplasmin
AT III = Antithrombin
n = Anzahl der Fälle
X = Mittelwert
m = Standardabweichung des Einzelwertes

Tabelle 5: Der Einfluß des Geschlechts auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren wurde geprüft durch einen zweiseitigen t-Test mit unterschiedlicher Varianz.

Geschlecht		m	w	p
Heparin	n	38	39	
	$\bar{x}$	0,012	0,012	
	m	0,045	0,044	0,964
	$\bar{m}$	0,007	0,007	
APL	n	37	38	
	$\bar{x}$	89,4	91,8	
	m	25,8	21,2	0,659
	$\bar{m}$	4,2	3,4	
AT III amidolytisch best.	n	37	38	
	$\bar{x}$	53,4	58,5	
	m	13,2	15,2	0,119
	$\bar{m}$	2,1	2,5	
AT III immunologisch best.	n	26	26	
	$\bar{x}$	18,5	20,1	
	m	4,4	4,6	0,190
	$\bar{m}$	0,9	0,9	
F I	n	29	29	
	$\bar{x}$	233	239	
	m	51,5	42,2	0,199
	$\bar{m}$	9,6	7,9	
F II	n	30	30	
	$\bar{x}$	47,1	54,7	
	m	12,4	11,9	0,019
	$\bar{m}$	2,3	2,2	
F V	n	29	26	
	$\bar{x}$	58,2	65,8	
	m	18,6	13,6	0,088
	$\bar{m}$	3,5	2,7	
F VII	n	30	30	
	$\bar{x}$	54,6	63,5	
	m	14,5	20,3	0,056
	$\bar{m}$	2,6	3,7	
F IX	n	30	30	
	$\bar{x}$	36,0	38,6	
	m	13,7	11,0	0,470
	$\bar{m}$	2,5	2,0	

Tabelle 5:

Geschlecht		m	w	p
F X	n	30	30	
	$\bar{X}$	38,5	39,1	
	m	19,1	14,4	0,886
	$\tilde{m}$	3,5	2,6	
F XI	n	30	30	
	$\bar{X}$	42,0	47,4	
	m	10,2	10,3	0,089
	$\tilde{m}$	1,9	1,9	
F XII	n	30	30	
	$\bar{X}$	37,5	36,9	
	m	16,1	13,1	0,882
	$\tilde{m}$	3,0	2,4	

APL = Antiplasmin
AT III = Antithrombin III
m = männlich
w = weiblich
p = erreichtes Niveau
n = Anzahl der Fälle
$\bar{X}$ = Mittelwert
m = Standardabweichung des Einzelwertes
$\tilde{m}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

Tabelle 6: Der Einfluß des Gewichtes auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren wurde mit Hilfe der Korrelationsrechnung geprüft.

	n	r	p
Heparin	84	0,055	n.s.
Antiplasmin	82	0,023	n.s.
Antithrombin III amidolytisch	79	- 0,023	n.s.
Antithrombin III immunologisch	59	- 0,033	n.s.
Fibrinogen	65	0,089	n.s.
Prothrombin	68	0,060	n.s.
F V	62	- 0,029	n.s.
F VII	66	- 0,159	n.s.
F IX	68	0,134	n.s.
F X	68	0,159	n.s.
F XI	68	- 0,066	n.s.
F XII	68	0,10	n.s.

n = Anzahl der Neugeborenen
r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
n.s. = nicht signifikant

Tabelle 7: Korrelation zwischen pH-Nabelarterie und der Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren.

	n	r	p
Heparin	74	- 0,361	**
Antiplasmin	71	- 0,114	- n.s.
Antithrombin III amidolytisch	71	- 0,245	*
Antithrombin III immunologisch	53	- 0,122	- n.s.
Fibrinogen	59	- 0,253	0,05
Prothrombin	62	- 0,146	- n.s.
F V	56	0,041	- n.s.
F VII	60	- 0,344	**
F IX	62	- 0,172	- n.s.
F X	62	- 0,27	- n.s.
F XI	62	- 0,38	**
F XII	62	- 0,21	- n.s.

n = Anzahl der Neugeborenen
r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
n.s. = nicht signifikant
* = signifikant auf dem 5 %-Niveau
** = signifikant auf dem 1 %-Niveau

Tabelle 8: Der Einfluß der Zeit bei der Blutabnahme auf die Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren wurde geprüft durch einen zweiseitigen t-Test mit unterschiedlicher Varianz.

		I	II	p
Heparin	n	36	17	
	$\bar{X}$	0,006	0,040	
	m	0,033	0,075	0,095
	$\bar{m}$	0,006	0,018	
APL	n	33	17	
	$\bar{X}$	96,7	90,6	
	m	25,7	24,7	0,415
	$\bar{m}$	4,5	6,0	
AT III amidolytisch best.	n	36	17	
	$\bar{X}$	55,5	55,8	
	m	13,3	13,6	0,947
	$\bar{m}$	2,2	3,3	
AT III immunologisch best.	n	32	14	
	$\bar{X}$	19,1	18,6	
	m	4,6	5,9	0,767
	$\bar{m}$	0,8	1,6	
F I	n	35	16	
	$\bar{X}$	228	221	
	m	49,4	46,5	0,606
	$\bar{m}$	8,3	11,6	
F II	n	36	16	
	$\bar{X}$	49,9	46,8	
	m	12,7	12,9	0,422
	$\bar{m}$	2,1	3,2	
F V	n	30	16	
	$\bar{X}$	62,1	55,9	
	m	16,6	18,2	0,263
	$\bar{m}$	3,0	4,5	
F VII	n	36	16	
	$\bar{X}$	56,2	61,6	
	m	16,8	17,9	0,316
	$\bar{m}$	2,8	4,5	
F IX	n	31	16	
	$\bar{X}$	39,0	30,5	
	m	12,4	11,0	0,010
	$\bar{m}$	2,1	2,8	

Tabelle 8:

		I	II	p
F X	n	36	16	
	X	38,9	48,1	
	m	20,1	23,4	0,184
	$\bar{m}$	3,3	5,8	
F XI	n	36	16	
	X	44,4	44,3	
	m	11,9	11,4	0,983
	$\bar{m}$	2,0	2,9	
F XII	n	36	16	
	X	33,0	42,0	
	m	13,5	14,2	0,039
	$\bar{m}$	2,3	3,6	

APL = Antiplasmin
AT III = Antithrombin III
I = gute Blutabnahme bis zu 10 sec.
II = schlechte Blutabnahme von 10-15 sec.
p = erreichtes Niveau
n = Anzahl der Fälle
X = Mittelwert
m = Standardabweichung des Einzelwertes
$\bar{m}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

Tabelle 9: Korrelation zwischen der Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren und dem Lebensalter in Stunden.

	n	r	p	a
Heparin	85	0,180	n.s.	
Antiplasmin	82	0,145	n.s.	0,08
Antithrombin III amidolytisch	83	0,347	**	0,12
Antithrombin III immunologisch	59	0,289	*	0,03
Fibrinogen	66	0,280	*	0,32
Prothrombin	68	0,473	***	0,15
F V	62	0,321	**	0,11
F VII	68	0,318	**	0,13
F IX	68	0,075	n.s.	0,02
F X	68	0,25	*	0,11
F XI	68	0,47	***	0,12
F XII	68	0,11	n.s.	0,04

n = Anzahl der Neugeborenen
r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
a = Steigung der Geraden
n.s. = nicht signifikant
* = signifikant auf dem 5 %-Niveau
** = signifikant auf dem 1 %-Niveau
*** = signifikant auf dem 0,1 %-Niveau

Tabelle 11: Korrelation zwischen der Aktivität des Antiplasmin und der Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren.

	n	r	p	a
Fibrinogen	62	0,351	**	0,67
Prothrombin	65	0,066	n.s.	0,03
F V	59	- 0,141	n.s.	- 0,09
F VII	63	- 0,069	n.s.	- 0,05
F IX	65	0,040	n.s.	0,02
F X	65	- 0,135	n.s.	- 0,09
F XI	65	0,166	n.s.	0,07
F XII	65	0,145	n.s.	0,08

n = Anzahl der Neugeborenen
r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
a = Steigungsmaß
n.s. = nicht signifikant
** = signifikant auf dem 1 %-Niveau

Tabelle 12: Korrelation zwischen der Aktivität des amidolytisch bestimmten Antithrombin III und der Aktivität der Aktivatoren und Inhibitoren.

	n	r	p	a
Fibrinogen	63	0,278	*	0,99
Prothrombin	66	0,414	***	0,43
F V	60	0,275	*	0,35
F VII	65	0,497	***	0,66
F IX	66	0,039	n.s.	0,04
F X	66	0,370	**	0,53
F XI	66	0,331	**	0,29
F XII	66	0,203	n.s.	0,24

n = Anzahl der Neugeborenen
r = Korrelationskoeffizient
p = erreichtes Niveau
a = Steigungsmaß
n.s. = nicht signifikant
* = signifikant auf dem 5 %-Niveau
** = signifikant auf dem 1 %-Niveau
*** = signifikant auf dem 0,1 %-Niveau

Für die freundliche Oberlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. U. Goebel.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. R. von Kries und den Damen des Gerinnungslabors, Frau Senger und Frau M. Rausch-Kremer, für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Name:	Karl-Heinz Gunzelmann
Geburtsdatum:	17. Mai 1953
Geburtsort:	Mönchengladbach
Eltern:	Friseurmeister Andreas Gunzelmann und Margarethe, geb. Küppers
Geschwister:	vier Geschwister (34, 35, 37, 42)
Schulbesuch:	1959 - 1967 katholische Volksschule in Mönchengladbach
	1967 - 1969 Gewerbeschule (Berufsfachschule)
Berufsausbildung:	1969 - 1972 Lehre als Chemielaborant bei der Firma Bayer in Leverkusen
Schulbesuch:	1970 - 1971 Fachoberschule Klasse 10 Abendschule in Mönchengladbach
	1973 - 1975 Institut zur Erlangung der Hochschulreife in Neuss
Abitur:	Juni 1975
Studium:	1975 (Wintersemester) Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf
	1977 (Sommersemester) Ärztliche Vorprüfung
	1978 (Sommersemester) 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	1980 (Sommersemester) 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	1980 - 1981 Praktisches Jahr im Krankenhaus Gerresheim in Düsseldorf
	1981 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Zur Zeit bis zum 30.04.1983
Truppenarzt bei Luftwaffensanitätsstaffel/Flugabwehrraketenbataillon 38 in Heide